FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1973 - N° 13

TITRE DE LA THESE

LA MALADIE DE CROHN

A propos de neuf observations personnelles

REVUE GÉNÉRALE DES DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT L'ANATOMOPATHOLOGIE, L'ÉTIOPATHOGÉNIE, L'IMMUNOLOGIE, ET LA THÉRAPEUTIQUE,

THESE

présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 Mai 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard GAMBERT
Interne des Hôpitaux de Dijon

né le 5 Novembre 1944
à Châtillon-en-Bazois (Nièvre)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549814_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1973 - N°

TITRE DE LA THESE

LA MALADIE DE CROHN

A propos de neuf observations personnelles

REVUE GÉNÉRALE DES DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT L'ANATOMOPATHOLOGIE, L'ÉTIOPATHOGÉNIE, L'IMMUNOLOGIE, ET LA THÉRAPEUTIQUE,

THESE

présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 Mai 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard GAMBERT
Interne des Hôpitaux de Dijon

né le 5 Novembre 1944
à Châtillon-en-Bazois (Nièvre)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Personnel de la Faculté

M. F. CABANNE : Doyen

M. J.B. BOUHEY : Assesseur

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M.J. GUYOT : Professeur honoraire

M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie, P. BARRY

Anatomie pathologique, F. CABANNE

Chimie Biologique, P. PADIEU

Clinique chirurgicale, H. VIARD

Clinique médicale, P. CORTET

Clinique obstétricale, J. JAHIER

Clinique médicale infantile, M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique, J. BALLIVET

Histologie, G. RUCART

Médecine légale & du travail, A. MARIN

Pathologie médicale, R. PUTELAT

Physiologie, J. KLEPPING

Physique médicale, P. GAILLIARD

Sémiologie médicale, J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique, R. MICHIELS

Biochimie médicale, J. DEDREUX

Hépatologie, Gastro-entérologie, Cl. KLEPPING

Hygiène, Médecine préventive & médecine du travail, M. CARON
Maladies infectieuses, F. DESTAING
Parasitologie, Mme Y. ROUGET

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie, P. PICHAT
Pathologie chirurgicale, J. DUBARD

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie & Organogénèse, J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie, B. CAILLARD
Cancérologie, J. GUERRIN
Chirurgie générale, P. AUPECLE
S. BRIET
C. FERRY
G.Cl. LECLERC
J. SALASC
Gynécologie & obstétrique, Mr FELDMAN
Hématologie, Immunologie, Sérologie, A. DUZER
Médecine & chirurgie expérimentales et comparées, F. MARTIN
Médecine interne, M. GAUDET
P. LOUIS
N...
Neurochirurgie, A. THIERRY
Pédiatrie & Puériculture, J.L. NIVELON
Pharmacologie, A. ESCOUSSE
Physiologie, J.P. DIDIER
Pneumo-phtisiologie, L. JEANNIN
Radiologie, J.P. MABILLE
J. Cl. HORIOT
M. WEILLER

Professeur associé

Gastro-entérologie & Hépatologie, A. PIARD

Agrégés libres

Dermatologie & Syphiligraphie, J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie, P.G. MOREAU
Urologie, R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur P. CORTET

Membres : Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING
Monsieur le Professeur Agrégé M. GAUDET
Monsieur le Professeur Agrégé F. MARTIN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BELLES-SOEURS, A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CORTET

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Au cours de deux semestres d'internat passés dans son service, nous avons été marqués par sa compétence, son remarquable dévouement, sa perpétuelle disponibilité et ses qualités humaines.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration et de notre respectueuse reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOTRE MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. KLEPPING

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous lui sommes très reconnaissant de l'excellent enseignement qu'il nous a prodigué au cours de quatre semestres passés dans son service.

Nous avons pu admirer la grande précision de son diagnosti l'étendue de son savoir et son sens de l'organisation.

Il nous a fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre gratitude et notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. GAUDET

Nous avons apprécié depuis longtemps la valeur de son enseignement.

Il nous a guidé dans l'élaboration de ce travail avec la compétence et la bienveillance que nous lui connaissons.

Son aide a été sans limite.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre fidèle attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. MARTIN

La haute qualité de ses connaissances, la clarté de son raisonnement nous ont beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail.

Nous lui exprimons notre gratitude d'avoir accepté d'être l'un de nos juges, et l'assurons de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux pendant notre Externat

Monsieur le Professeur R. PUTELAT
Monsieur le Professeur A. PIARD
Monsieur le Professeur F. LECLERC in memoriam
Monsieur le Professeur F. BARON
Monsieur le Professeur A. PORTIER in memoriam
Monsieur le Professeur Agrégé C. FERRY
Monsieur le Professeur M. ALISON

A nos Maîtres dans les Hôpitaux pendant notre Internat

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING
Monsieur le Professeur F. DESTAING
Monsieur le Professeur Agrégé F. MARTIN
Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur Agrégé GAUDET
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. MABILLE
Monsieur le Docteur J. HAREL

I N T R O D U C T I O N

C'est en 1932 que la maladie de Crohn fut individualisée sous le nom d'iléite régionale par CROHN, GINSBURG, OPPENHEIMER (64) à propos de 14 malades dont 13 comportaient une résection avec étude anatomopathologique de l'intestin malade.

HADFIELD (123) décrit, en 1939, son aspect anatomopathologique le plus typique : la réaction sarcoïde.

La reconnaissance de l'atteinte colique par un processus identique à celui du grêle terminal et différent de la rectocolite ulcéro-hémorragique ne se fait qu'après beaucoup de confusion.

CROHN et BERG publient, en 1938, des observations d'affection colique droite isolée qu'ils appellent colite segmentaire (65), mais c'est WELLS (Bibl. Compl. 9) qui, en 1952, fait de cette dernière une forme colique de la maladie de Crohn et qui, le premier, parle de maladie de Crohn colique pure alors que CROHN lui même avec YARNIS et MARSHAK, en 1957, emploient le terme de " colite granulomateuse ".

En 1965, LOCKHART-MUMMERY et MORSON isolent la maladie de Crohn de la région anale ; ces auteurs ont, de plus, dès 1960, formellement nié l'association maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique (182) ; quand il y a atteinte iléale et colique, ces deux localisations font toujours partie du même processus pathologique.

Ainsi cette affection est connue sous divers termes : colite segmentaire, colite granulomateuse, " transmural colitis ", entérite régionale, entérite terminale, iléite terminale.

Il semble donc préférable de parler de maladie de Crohn à localisation iléale, colique ou rectale.

Après ce bref rappel historique, il nous a parû intéressant, à propos de 9 observations personnelles, de reprendre les données récentes de la littérature concernant les problèmes étiopathogéniques, immunitaires et thérapeutiques de la maladie de Crohn.

De plus, il nous semble indispensable d'étudier les notions anatomopathologiques fondamentales, notamment sous l'angle de l'approche immunitaire de l'étiopathogénie de cette affection, afin de pouvoir discuter ensuite les différentes thérapeutiques proposées.

Le plan de notre travail sera le suivant :

- Observations
- chapître I : Rappel anatomopathologique.
- chapître II : Les facteurs étiologiques.
- chapître III : Les théories pathogéniques.
- chapître IV : Les aspects immunitaires.
- chapître V : Le traitement médical.
- chapître VI : Le traitement chirurgical.
- Conclusions.

O B S E R V A T I O N S

Nous avons classé nos observations en fonction de la certitude du diagnostic :

Dans les observations 1 à 4, l'histologie affirme la maladie de Crohn, alors que dans celles numérotées 5 à 9, ce diagnostic n'est porté que sur un faisceau d'arguments cliniques, immunologiques, radiologiques et endoscopiques.

Nous remercions Monsieur le Professeur P. CORTET, Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING, Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECLE de nous avoir confié leurs observations de Clinique Médicale, de Médecine III, du Centre G.F. Leclerc, afin de pouvoir élaborer ce travail.

OBSERVATION N° 1

Monsieur A..., âgé de 16 ans, d'origine israélite, est hospitalisé en Décembre 1963 dans le service de Clinique Médicale (Pr. CORTET) pour bilan de douleurs abdominales diffuses.

Dans ses antécédents familiaux, on retient un père porteur d'une caverne tuberculeuse d'un sommet pulmonaire.

L'histoire de ce jeune garçon commence, en Juillet 1963, par l'apparition brutale de douleurs abdominales diffuses avec diarrhée (5 à 6 selles liquides par jour) accompagnées d'une altération marquée de l'état général avec pâleur, fièvre.

Le lavement baryté, pratiqué à cette époque, révèle des image s rétrécies, mal imprégnées, rigides, intéressant le côlon droit, du bas fond caecal à l'angle droit. La dernière anse grêle est pathologique, avec aspects rétrécis, altération du relief muqueux et légère dilatation d'amont. De tels aspects radiologiques évoquent la maladie de Crohn.

Une intervention chirurgicale est décidée le 27 Juillet 1963, à Paris, et réalisée par le Pr. MERCADIER :

" D'emblée, on tombe sur les lésions. Elles intéressent la dernière anse grêle, le caecum et la partie inférieure du côlon ascendant. Elles répondent à une maladie de Crohn qui s'accompagne d'une adénopathie mésentérique très importante. "

Exérèse de l'appendice avec double enfouissement. Iléo-transversostomie sur une anse grêle située à un mètre de la valvule de BAUHIN et sur la partie moyenne du transverse. Anastomose de 10 cm de long en un seul plan de points séparés de fils de lin.

L'histologie de l'appendice montre des lésions d'appendicite chronique. De plus, au niveau du méso, on note la présence de nodules lymphoïdes, sans plus.

Les suites opératoires sont simples, malgrè la survenue de 2 melaenas.

En Août 1963, un érythème noueux localisé aux deux chevilles, " en bracelet ", apparaît, persiste pendant un mois, puis disparaît spontanément sans traitement.

Fin Août 1963, des douleurs abdominales diffuses mais plus intenses à gauche réapparaissent sans autres signes d'accompagnement.

Puis les troubles s'amendent, l'état général est meilleur malgrè la persistance d'une asthénie surtout marquée en fin de journée.

Vers le milieu de Décembre 1963, ce jeune malade est hospitalisé dans le service du Pr. CORTET, en raison de la récidive de douleurs abdominales à type de coliques, avec sensation de gonflement survenant après les repas. L'examen clinique est normal. On note, à la palpation de l'abdomen, un point douloureux exquis dans la fosse iliaque gauche.

- Le transit du grêle montre des anomalies de la dernière anse et du côlon droit. Ce dernier semble garder un aspect rigide et rétréci, tandis que la dernière anse est élargie, atone. L'anastomose iléotransverse est irrégulière.

- Les examens biologiques sont normaux, sauf la vitesse de sédimentation qui est accélérée : 24 mm à la 1ère heure.

Etant donné les antécédents paternels, une intradermo-réaction est pratiquée, mais n'est que légèrement positive malgrè le B.C.G. La radiographie pulmonaire est normale.

Un traitement sédatif est seul proposé et le malade est suivi régulièrement jusqu'en Avril 1964. Il a présenté quelquefois des douleurs abdominales à type de coliques accompagnées d'un certain ballonnement.

Fin Avril 1964, nouvelle survenue de douleurs abdominales diffuses, à type de coliques, après les repas, accompagnées de ballonnements ; elles sont brèves, intenses, par crises, dont le nombre varie dans la journée. Un syndrome de König est évoqué :

- l'examen clinique est négatif.

- La vitesse de sédimentation est à 34 mm à la 1ère heure, les globules blancs sont à 12.000, dont 70 % de polynucléaires neutrophiles.

- Les radiographies intestinales montrent la permanence d'images iléo-caecales très anormales avec une extension sur le transverse droit près de l'anastomose.

En raison du jeune âge de ce malade, on préfère repousser l'intervention chirurgicale.

Malgrè les antécédents paternels, on institue une corticothérapie (Cortancyl 4c/J.). Celle-ci entraîne une amélioration clinique assez rapide (disparition des douleurs) (1 selle liquide par jour).

Un lavement baryté, pratiqué fin Juillet 1964, montre toujours des lésions de la région iléo-caecale, mais celles-ci semblent moins

accentuées et moins étendues ; l'anstomose iléo-transverse est plus souple. Un film pulmonaire de contrôle est normal. L'arrêt des corticoïdes pendant 48 heures a provoqué une reprise des douleurs et des selles diarrhéiques (3/j). La corticothérapie est donc reprise à la même dose pendant 3 mois.

Au mois d'Août 1964, alors que le malade est descendu à 2 comprimés de Crotancyl, un érythème noueux apparaît au niveau des membres inférieurs, ainsi que des douleurs de l'épaule droite. On augmente la posologie à 3 Cortancyl/j pendant 1 mois.

En Septembre 1964, le malade va très bien (1 selle par jour, pas de douleurs) ; on diminue le Cortancyl à 1 comprimé par jour.

Le lavement baryté de fin Décembre 1964 montre une légère diminution de l'aspect spasmodique et rétréci du côlon droit. On ne note aucune extension des lésions.

La corticothérapie est maintenue à 1 comprimé un jour sur deux. Le patient va bien ; il n'y a pas de douleurs abdominales ; il existe une selle par jour.

Au mois d'Octobre 1966, il est hospitalisé pour des melaenas accompagnés de douleurs abdominales différentes des précédentes poussées, très lancinantes. Il y a une anémie hypochrome à 3.200.000, la vitesse de sédimentation est à 35 mm à la 1ère heure. La cuti est négative. Les radiographies gastro-duodénales révèlent une petite image sur le bulbe duodénal évoquant un ulcère. Le Cortancyl est supprimé. De nouveaux clichés pratiqués 15 jours plus tard ne permettent pas de retrouver l'anomalie.

Le malade va bien jusqu'en Décembre 1966 avec un traitement associant Bismuth (3j/ semaine), Valium. Depuis cette date, les douleurs réapparaissent tous les jours et l'abdomen reste sensible au niveau de la fosse iliaque droite. Il y a 2 à 3 épisodes de melaenas.

Le malade est réhospitalisé, en Février 1967, pour un nouveau bilan car se pose le problème d'une colectomie éventuelle.

La rectoscopie (Pr. Ag. GAUDET montre une muqueuse recto-sigmoïdienne normale jusqu'à 15 cm. La région anale ne présente qu'un bourrelet hémorroïdaire. Aucun aspect n'évoque une localisation rectale de la maladie.

Le lavement baryté de Mars 1967 semble montrer non seulement une absence d'extension des lésions, mais même un meilleur aspect du côlon

droit. Un traitement avec Phosphalugel et Equanil entraîne une amélioration. Le malade peut quitter le service.

Mais au mois d'Août 1967, il se plaint de brûlures mictionnelles, mais sans pneumaturie et d'une à deux selles liquides par jour. L'amaigrissement est de 3 kgs. La vitesse de sédimentation est accélérée (40 mm à la 1ère heure). La cuti est faiblement positive.

L'intervention est envisagée devant l'aggravation clinique et la crainte d'une fistule iléo-vésicale. Une hémicolectomie est réalisée par le Pr. VIARD le 23/8/1967 :

" On pénètre, sans trop de difficulté, dans la cavité péritonéale. Il existe une vaste masse tumorale intéressant le côlon ascendant et la dernière anse grêle jusqu'au voisinage de l'anastomose. Le magma inflammatoire a transformé en un bloc indissociable la dernière anse grêle pré-anastomotique et le côlon droit. Cette tumeur est doublée d'une très importante scléro-lipomatose postérieure, ce qui oblige à faire un décollement colique droit qui met totalement à nu le duodénum, le psoas, l'uretère droit que l'on contrôle jusqu'à la croisée des vaisseaux. L'hémicolectomie droite est menée de façon classique emportant d'énormes ganglions mésentériques. L'anastomose iléo-transverse est réalisée en latéro-latérale en un plan après fermeture, en monoplan des moignons iléal et colique. Péritonisation de la fosse lombaire sur un drain de Redon. "

L'examen anatomopathologique (n° G 3 352 Pr. MICHIELS) de la pièce confirme la maladie de Crohn :

Examen macroscopique :

" La pièce de colectomie droite mesure 60 cm de long. Elle est accompagnée d'un fragment d'iléon long de 50 cm, anastomosé en sa partie médiane au côlon transverse.

L'ouverture fait découvrir une gangue scléro-lipomateuse pariétale prédominant au niveau du caecum, du côlon ascendant et de la partie terminale de l'iléon. Cette gangue se traduit par des bourgeonnements muqueux, tantôt lisses, tantôt sessiles, les plans sous-jacents étant cartonnés et lardacés.

La muqueuse du côlon transverse apparaît discrètement congestive ainsi que la zone d'anastomose.

Examen microscopique :

" De multiples prélèvements ont été pratiqués en des points

différents de la pièce opératoire. Leur analyse les montre remaniés par des lésions s'intégrant parfaitement dans le cadre d'une maladie de Crohn.

Toutes les tuniques sont modifiées par le processus ; il existe en effet des plaies d'ulcération pariétale comblées par des nappes lympho-histio-plasmocytaires denses.

Tout à l'entour, les formations lymphoïdes sont turgescentes, avec centre clair volumineux. L'ensemble se détache sur un fond de prolifération conjonctive qui dissocie la musculaire, s'étend jusqu'à la séreuse et sur lequel s'individualisent d'assez nombreux amas lymphohistiocytaires avec parfois allure épithélioïde et présence de cellules géantes.

Il s'y associe également des suffusions oedémateuses et hémorragiques en flaques denses avec multiples vaisseaux dilatés gorgés d'hématies.

Le processus lésionnel est maximum au niveau de la région caeco-colique ; il disparaît complètement sur le côlon transverse qui apparaît chroniquement enflammé sans plus ; il s'épanouit enfin sur la bouche iléale de l'anastomose. "

Les suites opératoires sont simples. Le transit du grêle exécuté un mois plus tard ne montre pas d'anomalies. Il quitte le service avec du Fer et du Valium.

Ce malade a été suivi jusqu'en Février 1968 :

Une amélioration est notable :

- prise de poids
- pas de douleurs abdominales
- une à deux selles par jour, le plus souvent moulées.

Depuis, ce patient est retourné en Israël. Nous savons qu'il va bien.

<u>En résumé</u> :

Maladie de Crohn iléo-caecale chez un garçon de 16 ans, d'origine israélite, ayant suscité une iléo-transversostomie. L'examen histologique de l'appendice n'est pas spécifique.

Quelques mois plus tard, reprise des douleurs, des troubles du transit : essai de traitement par le Cortancyl qui a été bénéfique, mais qu'on a dû interrompre en raison d'un ulcère bulbaire avec hémorragies. Une reprise des douleurs, l'apparition d'une symptomatologie vésicale, l'altération de l'état général font réaliser une hémicolectomie droite.

Suites opératoires simples. Va bien depuis. Recul de 10 ans.

OBSERVATION N° 2

Monsieur MA... Alain, 20 ans, électricien, est hospitalisé dans le service de Médecine III (Pr. KLEPPING) le 1er Juin 1970 pour bilan d'une maladie de Crohn évoluant depuis 6 mois. Ce diagnostic a été posé sur l'examen histopathologique d'un ganglion prélevé lors d'une appendicectomie.

Chez ce jeune homme, sans antécédent pathologique, le début des troubles remonte à Janvier 1970, date à laquelle sont survenues des douleurs abdominales diffuses, sans horaire particulier, accompagnées de troubles du transit à type de diarrhée (2 à 3 selles liquides par jour, sans glaires ni sang). Dans les semaines suivantes, cette symptomatologie digestive s'est intensifiée : les douleurs, à type de coliques se sont localisées dans la fosse iliaque droite, il y a émission de 8 à 10 selles liquides par jour.

L'examen découvre alors une masse de la fosse iliaque droite et une laparotomie est décidée le 9 Mars avec le diagnostic de plastron appendiculaire.

" A l'ouverture du péritoine, issue de liquide citrin ; on tombe immédiatement sur le caecum, mais celui-ci est très enflammé, épaissi, un peu cyanosé, ce qui oblige à agrandir l'incision pour l'extérioriser. L'inflammation intéresse tout le caecum et la partie initiale du côlon ascendant avec hypervascularisation et épaississement très important des parois intestinales (1 cm environ). L'appendice est turgescent, bleuté, manifestement très inflammatoire : ectomie, double enfouissement.

Au niveau du grêle, il existe des lésions identiques avec quelques fausses membranes au niveau des 20 derniers centimètres. Enfin, on note une très volumineuse adénolymphite mésentérique et latérocaecale externe. Prélèvement d'un ganglion.

L'ouverture de l'appendice montre du sang noir et du pus à l'intérieur.

Fermeture plan par plan sur une petite lame de caoutchouc." (Dr. BRIET)

L'examen anatomopathologique (n° M 3 436 Dr. DUSSERRE) de l'appendice et d'un ganglion prélevé est le suivant :

" Appendice : il présente une tuméfaction de ses formations lymphoïdes qui possèdent un gros centre clair bien dessiné. La sous-muqueuse

apparaît fibrosée, dans son ensemble, avec un certain degrè d'épaississement pariétal. Aucune structure spécifique n'est remarquée.

Ganglion lymphatique : lymphadénite subaigüe commune avec présence de plusieurs formations épithélioïdes et gigantocellulaires bien dessinées subissant une sclérose d'engainement.

De tels follicules s'intègrent parfaitement dans le tableau d'une maladie de Crohn, si ce diagnostic cadre avec le diagnostic clinique et macroscopique. "

Les suites opératoires sont simples, mais les douleurs persistent identiques, avec une diarrhée de 2 à 4 selles liquides par jour, sans glaires ni sang. Le traitement médical (pansements, désinfectants intestinaux) n'entraîne aucune amélioration. L'état général s'altère rapidement : amaigrissement de 16 kgs en 5 mois, état subfébril autour de 38°.

Devant ce tableau, le malade est hospitalisé dans le service du Pr. KLEPPING le 1er Juin 1970.

A l'examen de ce sujet véritablement cachectique (42 kgs pour 1 m 72), la palpation abdominale perçoit, au niveau de la cicatrice d'appendicectomie, une tuméfaction aux limites imprécises.

- La rectoscopie (Dr. JACQUOT) montre une muqueuse macroscopiquement normale jusqu'à 10 cm. L'examen histologique de la biopsie réalisée à 10 cm (n° L 5 030 Pr. MICHIELS) est le suivant : " La muqueuse rectale apparaît légèrement enflammée avec congestion et oedème du chorion. Aucun stigmate histologique permettant de soupçonner une maladie de Crohn n'est aperçu. "

- Le lavement baryté révèle l'existence de lésions diffuses au niveau du caecum, du côlon droit, du côlon transverse jusqu'à l'angle gauche avec bords dentelés, perte du liseré de sécurité et des haustrations, irrégularités de la muqueuse sur toute la longueur, rétrécissement diffus de la lumière colique au niveau des zones atteintes.

Sur les films d'évacuation, relief muqueux anarchique réalisant par endroits l'aspect " en pavés ". Ladernière anse grêle est pathologique, apparaissant rigide, figée, aux bords irréguliers.

- Sur le plan biologique, les perturbations sont importantes :
- Vitesse de sédimentation à 80 mm à la 1ère heure
-hyperleucocytose à 20.700 avec 76 % de polynucléaires neutrophiles

- hyperplaquettose à 630.000 par mm3 avec hypercoagulabilité nette au thromboélastogramme.
- Fer sérique à 28 microgrammes
- Protéines totales à 70 g/l avec hypoalbuminémie à 31 %, augmentation des alpha 1 (8 %) et alpha 2 (19 %) globulines. Le rapport Albumine/globulines est à 0,45
- l'immunoélectrophorèse montre un tracé assez perturbé avec une augmentation nette des IgG, IgA et de l'alpha 2 macroglobuline.
- Calcémie, ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux.
- Coproculture et parasitologie des selles sont normales. Il n'y a pas de bacille de Koch notamment.
- Les clichés pulmonaires sont normaux.
- La cuti-réaction est positive (B.C.G. pratiqué quelques années auparavant).

Un traitement associant réanimation parentérale, Salazopyrine et 4 g/j d'acide acétylsalicylique est entrepris immédiatement. En un mois, on assiste à une amélioration progressive avec reprise de l'appétit, augmentation pondérale (4 kgs) mais il persiste 2 à 3 selles quotidiennes non moulées.

Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation a diminué (45 mm à la 1ère heure), les albumines sont remontées à 35 g/l, le rapport SA/SG est à 1,04. La leucocytose est à 11.600, avec myélémie (2 % de myélocytes, 2 % de métamyélocytes). Le chiffre des plaquettes reste élevé, oscillant entre 470.000 et 760.000/mm3. De plus, il s'installe une anémie autour de 3.500.000 globules rouges. Devant cette légère aggravation, on décide de tenter un traitement par l'Azathioprine seule (Imurel) à la dose de 100 mg/j (2 comprimés par jour).

Pendant les 15 premiers jours, on note une aggravation des troubles du transit avec réapparition de 3 à 4 selles quotidiennes liquides et une nouvelle perte de poids. L'anémie se corrige (4.100.000 le 21 Juillet) mais la leucocytose augmente (15.200 globules blancs avec 2 % de myélocytes) de même que les plaquettes qui atteignent 956.000/mm3. Le test de BORCHGREVINK montre une adhésivité plaquettaire normale à 38 %.

Devant la persistance de cette thrombocytose qui évolue de pair avec une hyperleucocytose et une myéllémie modérée, on envisage la possibilité d'un syndrome myéloprolifératif, mais le malade refuse les

examens complémentaires, en particulier le médullogramme et quitte le service sur sa demande le 23 Juillet, avec un traitement associant 100 mg d'Azathioprine par jour et 8 comprimés de Salazopyrine.

Revu le 17 Septembre 1970, soit 3 mois après le début du traitement immunosuppresseur, le transit s'est normalisé avec une selle moulée par jour. L'hyperplaquettose a nettement diminué (480.000). En raison d'une leucopénie à 3.500 dont 44 % de polynucléaires neutrophiles, on diminue la dose d'Azathioprine à 50 mg/j. Le lavement baryté montre toujours l'atteinte des côlons droit et transverse. En Octobre, le malade reprend ses activités professionnelles.

Fin Décembre, il va bien, a repris 11 kgs, la seule selle journalière est moulée. Mais à la palpation de la fosse iliaque droite on trouve toujours une masse assez dure, fixée en profondeur. Il est à nouveau hospitalisé le 16 Janvier 1971.

Le transit intestinal est strictement normal, l'état général est satisfaisant (reprise pondérale de 14 kgs en 7 mois). La vitesse de sédimentation est à 2 mm, les protéines totales sont à 70 g, les Webers négatifs.

L'hémogramme est à nouveau normal (globules rouges à 5.600.000, globules blancs à 5.100 dont 67 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes à 300.000.)

L'adhésivité plaquettaire est normale. La ponction sternale retire une moelle riche dans toutes ses lignées et particulièrement dans la série mégacaryocytaire où les éléments sont nombreux à tous les stades. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont modérèment élevées (score : 103).

La vitamine B 12 est à un taux sérique normal, alors qu'il existe une nette diminution des folates dans le sérum et les globules rouges. Le caryotype pratiqué montre des modifications chromosomiques nettes, mais la recherche du chromosome Philadelphie, douteuse sur un 1er examen, est négative. La cuti est toujours nettement positive. Cette amélioration clinique et biologique s'accompagne d'une nette régression des signes radiologiques : seul, le caecum présente encore d'importantes lésions. La dernière anse iléale peut être considérée comme normale.

Le 19 Janvier 1971, l'Imurel est arrêté en raison de ces anomalies chromosomiques. Un an plus tard, en Janvier 1972, on assiste

à une nouvelle poussée évolutive avec amaigrissement de 5 kgs, réapparition des troubles du transit et des lésions radiologiques iléo-coliques.

L'hémogramme montre des globules rouges à 5.000.000, une hyperleucocytose à 12.500 dont 69 % de polynucléaires neutrophiles ; les plaquettes s'élèvent à nouveau autour de 500.000 pour baisser à 300.000 une fois le transit intestinal normalisé. Cette poussée a rapidement cédé sous Salazopyrine. Actuellement, en Mars 1973, ce malade va très bien, sans traitement.

En résumé :

Douleurs abdominales localisées à la fosse iliaque droite accompagnées de diarrhée sans glaires ni sang, avec masse à la palpation de cette région. Appendicectomie 2 mois plus tard.

Diagnostic de maladie de Crohn sur l'histologie d'un ganglion prélevé.

Suites opératoires simples, mais persistance de douleurs et de troubles du transit. Les radiographies intestinales confirment la maladie de Crohn à localisation iléo-colique.

Découverte d'une hyperplaquettose avec hyperleucocytose et myélémie transitoire, évoluant parallèlement aux poussées de la maladie avec normalisation des chiffres plaquettaires, de même que les troubles intestinaux disparaissent.

Traitement par immunosuppresseur (Azathioprine) pendant 7 mois, bien toléré hématologiquement, mais provoquant des modifications chromosomiques.

Bons résultats cliniques et radiologiques.

En rémission depuis un an sans traitement.

OBSERVATION N° 3

Monsieur B... 7 3 ans (Centre G.F. Leclerc
Pr. Ag. AUPECLE
Pr. Ag. Cl. KLEPPING)

Cet homme, professeur en retraite, âgé de 73 ans, sans antécédent pathologique notable, présente en Février 1970, un épisode diarrhéique constitué de 5 à 6 selles quotidiennes, glaireuses, avec filets de sang et parfois du pus.

L'aspect rectoscopique est évocateur d'une rectocolite hémorragique : muqueuse très fragile, hémorragique avec, par endroits, aspect " cartonné ".

L'examen anatomopathologique du 13/2/197 0 (n° M 2 674 Dr. DUSSERRE) d'un fragment biopsique de l'ampoule révèle :

" des lésions majeures de recto-sigmoïdite chronique en poussée subaigüe avec formation de petits nids suppurés ; les glandes étroites, en état d'hypercrinie, sont plongées dans un chorion dispersé par des suffusions oedémateuses et parsemé de nombreux éléments libres polymorphes. Aucune structure suspecte de malignité n'est aperçue. "

Ces troubles du transit, accompagnés de ténesme mais sans épreintes, cessent sous traitement médical. Ils réapparaissent six mois plus tard, d'intensité plus forte, avec, en particulier, la présence fréquente de pus jaunâtre dans les selles. L'altération de l'état général est importante, faite d'une asthénie marquée et d'un amaigrissement d'environ 8 kgs. A l'examen, l'abdomen est souple, non douloureux à la palpation.

Devant la persistance de diarrhée glaireuse, sanglante et purulente, l'émission de selles nocturnes (5 à 6) avec faux besoins, le malade est hospitalisé le 27 Janvier 1971 au Centre G.F. LECLERC.

- Le toucher rectal, douloureux, ne révèle pas de tumeur, mais perçoit une muqueuse irrégulière et une certaine rigidité de l'ampoule rectale.

- Le malade installé en position gynécologique : on constate l'existence d'un volumineux bourrelet anal caractérisé par une extériorisation de la muqueuse qui a une allure beaucoupplus oedémateuse qu'hémorroïdaire proprement dite. Dans le sillon anococcygien, il existe, de plus, une vaste fissure ulcérée.

- La rectoscopie (Pr. Ag. AUPECLE) jusqu'à 18 cm, révèle

un aspect de rectite ulcérative et exsudative qui peut être interprétée comme une localisation probable, au niveau du rectum, d'une rectocolite ulcérohémorragique :

" Il existe des ulcérations dont la taille varie de quelques mm2 à plus d'un cm2 ; ces ulcérations sont réparties de façon irrégulière ; certaines sont rougeâtres et saignotent au contact ; les autres sont recouvertes d'un enduit blanchâtre évoquant de fausses membranes. Entre les ulcérations, la muqueuse est rose pâle, oedématiée avec des plaques congestives. L'ampoule rectale ne se dilate pas à l'insufflation. "

- Le lavement baryté montre une rigidité et une paroi irrégulière du recto-sigmoïde avec sur certains clichés des images évoquant des abcès en " boutons de chemise ", des aspects en " double contour ".

- Les examens complémentaires objectivent une hyperleucocytose à 15.000 GB dont 77 % de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sont à 225.000. La bactériologie des selles révèle la présence d'Escherichia Coli et de Candida Albicans que l'on traite par Colimycine IM et Mycostatine. Electrophorèse, cuti-réaction n'ont pas été faites.

-Le traitement mis en oeuvre est constitué de Valium (10 mg par jour), de Salazopyrine (8 comprimés par jour) et de Sous Nitrate de Bismuth (10 g par jour) : ce dernier doit être supprimé quelques jours après son administration, car il semble entraîner une recrudescence du nombre des selles nocturnes, qui deviennent noirâtres mais ne contiennent ni pus ni sang. On associe le Betnesol en lavement.

Quinze jours plus tard, l'oedème de la muqueuse prolabée est beaucoup moins important. Par contre, il existe au niveau de la jonction ano-cutanée une multitude d'orifices fistuleux par lesquels s'écoulent soit des matières liquides, soit des gouttelettes purulentes.

- La rectoscopie (Pr. Ag. AUPECLE) franchit une zone rétrécie, puis pénètre dans le rectum dont l'aspect s'est sensiblement modifié depuis le dernier examen.

" Il existe encore des lésions inflammatoires avec des ulcérations, mais l'inflammation est beaucoup moins importante.

A la partie haute, l'ampoule rectale reprend une allure presque normale. "

Cet aspect fait reconsidérer le diagnostic et celui de Crohn est envisagé.

Une semaine après, à l'examen du périnée, les orifices fistuleux péri-anaux persistent mais les réactions inflammatoires sont moins importantes.

Une nouvelle rectoscopie (Pr. Ag: AUPECLE) montre que " l'état de l'ampoule rectale s'est considérablement amélioré : les 2/3 supérieurs sont sensiblement normaux ; au niveau du 1/3 inférieur, on retrouve des ulcérations mais sans bourrelet périphérique et l'écoulement purulent semble être tari. "

Quatre biopsies sont pratiquées dont l'examen anatomopathologique (n° 71 234 Dr. BASTIEN) est le suivant :

" Sur les quatre fragments examinés, l'aspect histologique est celui d'une maladie de Crohn : la muqueuse est dissociée par un granulome inflammatoire à prédominance de polynucléaires altérés qui se répartit entre des glandes sensiblement normales. La musculaire-muqueuse est respectée. Par contre, les lésions inflammatoires majeures sont observées dans la sous-muqueuse. Celle-ci est, en effet, remaniée par un infiltrat polymorphe, riche en polynucléaires disposé sur un mode nodulaire ou en larges amas. Il s'y associe un follicule épithélioïde développé au voisinage de ces lésions. L'ensemble est engainé par une sclérose collagène dense bien vascularisée, contenant quelques plexus de Meissner hyperplasiés. "

Fin Février 1971, le malade quitte le service avec un traitement à base de Synacthène (2 ampoules à 25 mg/24 heures), de Néomycine et de Valium.

Le 28/4/1971, lors d'un lavement baryté de contrôle, se produit une perforation rectale avec **pneumopéritoine** et stase de la baryte dans la cavité péritonéale. La paroi abdominale est cyanosée ; l'abdomen est douloureux mais sans défense vraie. Il existe une hypersonorité avec disparition de la matité hépatique.

Le patient est en état de choc ; sa T.A. est à 6.

Une intervention chirurgicale est pratiquée (Pr. Ag. AUPECLE) après réanimation : " Laparotomie médiane sus et sous ombilicale.

Issue de liquide péritonéal contenant quelques flocons de baryte.

Les anses grêles sont agglutinées

- Extériorisation du grêle

- Toilette soigneuse de la cavité abdominale et rinçage au sérum chaud.

- Découverte d'une volumineuse perforation de la face antérieure du rectum, réalisant une véritable hémisection au niveau du bec de flûte.

- Il est impossible de suturer la perforation ou de la mettre à la peau.

On décide donc, malgrè l'état précaire de ce malade, de pratiquer une colectomie d'urgence :

- section du sigmoïde à sa partie moyenne ainsi que du méso.
- section du rectum au niveau de la perforation
- enfouissement du bout inférieur par deux bourses
- péritonisation
- nouvelle toilette de la cavité abdominale
- confection d'un anus dans la fosse iliaque gauche où l'extrémité proximale du sigmoïde est immédiatement suturée
- fermeture de la paroi plan par plan sur une lame de caoutchouc dans le Douglas et 2 drains de Redon :
  - l'un dans le Douglas
  - l'autre dans la loge splénique. "

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire (n° 71 594 Dr. BASTIEN) se résume ainsi :

- Examen macroscopique :

" La pièce de colectomie segmentaire mesure 17 cm de long. Son extrémité inférieure est dilacérée par une brèche longitudinale longue de 2,5 cm. L'ouverture fait découvrir une lumière colique tapissée par une couche de baryte. Celle-ci recouvre une muqueuse rose, irrégulière, qui apparaît discrètement congestive au niveau de la brèche précédemment décrite. "

- Examen microscopique :

a) " berges de la perforation :

Les 6 fragments de paroi intestinale sont remaniés par des lésions inflammatoires aigües avec péritonite. Les berges de la perforation observées macroscopiquement sont le siège d'un infiltrat polymorphe à prédominance de polynucléaires souvent altérés. Cet infiltrat détruit la

muqueuse, la sous-muqueuse dissocie, en partie, la musculeuse et s'étend largement à la séreuse et dans le tissu cellulo-adipeux de voisinage. A noter que la sous-muqueuse est, pour sa part, dissociée par de larges plaques oedémateuses et parcourue par de nombreux vaisseaux congestifs gorgés d'hématies.

Aucun stigmate de la maladie de Crohn n'est aperçu sur l'ensemble des fragments.

b) fragments coliques prélevés à distance de l'orifice de perforation :

Les 2 fragments sont atteints d'une péritonite caractérisée par un enduit fibrinoleucocytaire, plus ou moins épais, tapissant la séreuse du côlon. Toutefois, la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse sont, pour leur part, histologiquement normales et, en particulier, indemnes de toute lésion de la maladie de Crohn. "

L'examen anatomopathologique d'une biopsie de la muqueuse anale (n° 71 583 Dr. BASTIEN) pratiquée la veille de la perforation colique révèle :

" Sur les 2 fragments prélevés, l'aspect histologique est celui d'une anite ulcérative et granulomateuse.

L'épithélium malpighien, souvent atrophié et papillomateux, apparaît, par places, largement ulcéré. Il repose sur un chorion remanié par d'importantes lésions inflammatoires constituées par des îlots ou des traînées d'éléments libres, à prédominance de lymphocytes et d'histiocytes.

En un certains points et au centre de ces nodules granulomateux, s'observent quelques ébauches de cellules histiocytaires.

De plus, le chorion est dissocié par de larges trousseaux fibreux et fibro-hyalins, et parcouru par de nombreuses artérioles congestives.

A noter que l'infiltrat se retrouve au centre de trousseaux de fibres musculaires lisses.

De tels aspects lésionnels, bien que non absolument spécifiques, peuvent s'intégrer dans le cadre de la maladie de Crohn présentée par le malade. "

Les suites opératoires ont été relativement simples sur le plan purement digestif. Elles se sont grevées d'un épisode de prostatisme

aigü avec une insuffisance rénale (azotémie : 1,52) qui rentre dans l'ordre au bout de 8 jours.

D'autre part, l'état cardio-vasculaire précaire a nécessité des perfusions d'Isuprel pendant 48 heures, suivies d'injections de Cédilanide. Malgrè cela, un épanchement pleural s'est constitué et a demandé plusieurs ponctions.

Sur le plan biologique, on retient surtout une augmentation des alpha 2 globulines à 18 %. L'immunoélectrophorèse montre une augmentation des IgM, mais les IgA sont normales. La cuti n'est pas faite.

Petie à petit, le malade se rétablit, reprend du poids (3,5 kgs). Son état devient satisfaisant, tant sur le plan du transit que sur le plan cardio-vasculaire et urinaire.

L'anus contre nature fonctionne bien.

Il persiste quelques écoulements au niveau du rectum qui sont traités par de petits lavements au Betnesol et des lavages.

Le malade quitte l'hôpital en Juin 1971.

Il est revu un mois plus tard, l'état général est excellent. La reprise du poids est de 5 kgs. L'examen de la région ano-périnéale montre toujours des orifices fistuleux, mais il n'y a ni lésions inflammatoires, ni écoulement. Le canal anal est sclérosé au toucher rectal.

Depuis cette époque, le malade va bien sur le plan de l'état général (son poids est stationnaire). Mais il signale, à plusieurs reprises, des émissions de sang et des glaires par l'anus contre nature et par l'anus naturel.

Il est à nouveau hospitalisé au Centre G.F. LECLERC, le 11 Janvier 1973 pour bilan, en raison d'un amaigrissement modéré de 4 kgs en un mois et de selles liquides depuis quelques semaines.

A l'examen, on retrouve, au niveau de l'anus de dérivation, un petit prolapsus. Au niveau de la région périanale, il existe quelques ulcérations avec du pus.

Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation est à 88 mm à la 1ère heure, il y a une hyperleucocytose à 10.000 dont 80 % de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sont normales, de même que les protéines totales.

La rectoscopie (Pr. Ag. AUPECLE) est extrêmement difficile et douloureuse, compte tenu de la sténose qui s'est constituée au niveau

du canal anal. Il est toutefois possible de noter l'existence de plusieurs ulcérations superficielles avec un écoulement glaireux discrètement purulent.

L'examen histologique (n° 75 252 Dr. BASTIEN) est le suivant:

" Les fragments de biopsie rectale sont remaniés par des lésions de rectite chronique, caractérisée par une désintégration des glandes qui se répartissent dans un chorion très cellulaire infiltré de lymphocytes, plasmocytes et quelques polynucléaires neutrophiles normaux. La sous-muqueuse est le siège d'un oedème avec petit infiltrat lymphocytaire. Aucun stigmate histologique spécifique de la maladie de Crohn précèdemment diagnostiquée n'est aperçu. "

Une coloscopie est tentée par l'anus iliaque gauche (Dr. VILLAND) : l'intestin n'a pu être exploré que sur 10 cm, en raison d'une boucle non cathéterisable. Une zone pseudopolypoïde, située vers 5 cm est biopsiée. L'histologie (examen n° 73 163 Dr. BASTIEN) est la suivante :

" Les fragments de biopsie de muqueuse sont remániés par des lésions inflammatoires aigües catarrhales, mais aucun stigmate histologique de maladie de Crohn n'est aperçu. "

Le lavement baryté découvre une zone rétrécie au niveau du côlon gauche, faisant discuter une bride ou un néoplasme associé.

Une intervention est décidée le 12 Février 1973 (Pr. Ag. AUPECLE) : " A l'exploration de l'abdomen, on est surpris de trouver des anses grêles pratiquement libres. La zone colique rétrécie est très vite repérée. Le rétrécissement est dû essentiellement à des brides épiploïques qui cravatent le côlon. Section des brides au bistouri électrique. Libération d'une anse grêle fixée au mésocôlon gauche.

L'exploration de l'abdomen ne montre aucune autre anomalie. On est, par contre, frappé par l'existence d'une multitude de grains de baryte inclus sous la séreuse péritonéale.

Fermeture soigneuse de la paroi plan par plan sans drainage. "

Les suites immédiates sont troublées, le malade est en occlusion 8 jours plus tard ; il est réopéré en raison d'une éviscération. Le transit est repris au 4ème jour post-opératoire. L'état du malade s'améliore progressivement malgrè un épisode infectieux pulmonaire. Fin Mars 1973, il est en bon état général et attend son départ pour une maison de convalescence.

En résumé :

Maladie de Crohn à localisation ano-rectale, chez un homme de 73 ans, évoluant depuis 26 mois, qui s'est manifestée brutalement par des troubles du transit à type de diarrhées glaireuses, striées de sang et de pus. Perforation rectale brutale à la suite d'un lavement baryté.

Colectomie partielle gauche pratiquée en urgence, amputant la moitié du sigmoïde et du rectum. Anus artificiel dans la fosse iliaque gauche.

Suites opératoires simples sur le plan digestif, difficiles sur les plans cardio-vasculaire et rénal. Le malade se rétablit et son état général est excellent pendant un an. Reprise de selles liquides parfois glaireuses et striées de sang, amaigrissement de 4 kgs en un mois. Nouvelle intervention pour bride colique gauche, d'évolution favorable.

Recul actuel de 26 mois.

OBSERVATION N° 4

Monsieur T..., âgé de 18 ans, apprenti soudeur, est admis dans le service de Clinique Médicale (Pr. CORTET), le 29 Janvier 1971, pour diarrhée évoluant depuis quelques semaines, avec retentissement important sur l'état général.

Ce jeune homme n'a aucun antécédent pathologique familial ou personnel notable.

Il signale depuis 2 mois un syndrome diarrhéique constitué de 3 à 4 selles liquides journalières, sans glaires ni sang, accompagné d'asthénie intense avec anorexie et amaigrissement de 6 kgs en 2 mois. Depuis une dizaine de jours, un état fébrile autour de 39° s'installe, ce qui motive l'hospitalisation. Il n' y a aucune douleur abdominale jusqu'à présent. Il faut noter, d'autre part, des conflits familiaux assez fréquents avec ses parents, ce qui amène le malade à prendre des repas irréguliers, en dehors de chez lui.

L'examen clinique est normal, mis à part quelques adénopathies axillaires et jugulo-carotidiennes bilatérales, indolores.

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose à 15.600 avec 80 % de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sont élevées à 536.000, la vitesse de sédimentation est accélérée à 62 mm à la 1ère heure, le fer sérique est bas, autour de 60 gammas, la fibrinémie est à 7,5 g.

Il y a un pic alpha 2 très net à l'électrophorèse, avec alpha 2 globulines à 20 %, le rapport SA/SG est à 0,65 avec protéines totales à 63 g/l dont 25 g d'albumine seulement. L'immunoélectrophorèse montre une augmentation très forte du complément, une élévation modérée des IgM et IgA.

Cuti et intra-dermo-réaction à 10 unités de tuberculine sont négatives. (notion d'une cuti positive il y a 2 ans après B.C.G.)
Les sérodiagnostics typhique et mélitensis sont négatifs.
Coproculture et parasitologie des selles reviennent négatives.

- Une rectoscopie est pratiquée par le Pr. Ag. GAUDET :

" Exploration jusqu'à 20 cm. L'aspect n'est pas celui d'une rectocolite ulcérohémorragique. Il n' y a ni piqueté hémorragique ni fragilité muqueuse. Celle-ci apparaît simplement congestive, avec, de place

en place, de petites ulcérations de la taille d'une tête d'épingle en verre ou d'une lentille, recouvertes d'un enduit purulent que l'on prélève en vue d'un examen bactériologique. "

La bactériologie de ce prélèvement rectoscopique est négative.

- Le lavement baryté montre des images très anormales au niveau du transverse surtout, plus accessoirement au niveau de l'angle colique droit : perte des haustrations coliques, aspect rétréci avec bords " en double contour ", dentelés, relief muqueux très irrégulier. La dernière anse iléale, mieux vue sur le transit du grêle, paraît rigide, infiltrée sur ses derniers centimètres.

Un traitement associant sédatifs (Insidon 4 c/j) et Diarsed est entrepris.

- Une 2ème rectoscopie est pratiquée une semaine plus tard (Pr. Ag. GAUDET) :

" Les petites ulcérations ne sont pas retrouvées nettement, la muqueuse paraît sensiblement normale, non fragile. Biopsie assez difficile au niveau d'une valvule. "

L'examen histologique de la biopsie rectale est le suivant (Pr. MICHIELS N° L 8 607) :

" Le prélèvement a porté sur un lambeau de muqueuse rectale assez enflammé avec présence, dans le chorion, d'un infiltrat inflammatoire contenant d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles. Il s'y ajoute une congestion avec oedème interstitiel.

De tels remaniements ne sont pas spécifiques. "

Un nouveau traitement associant Salazopyrine (6 c/j), Haloperidol faible (3 x 15 gouttes), Betnesol en soluté rectal est commencé, associé à un régime hyperprotidique sans déchets. En quelques jours, l'état clinique s'est nettement amélioré avec chute de la température, reprise de l'appétit ; sur le plan intestinal, les selles sont à nouveau moulées, au rythme de 2 par jour. Biologiquement, la vitesse de sédimentation diminue progressivement pour se stabiliser autour de 20 mm à la 1ère heure, mais l'hyperleucocytose persiste autour de 10.000, de même que l'hyperplaquettose autour de 400.000.

Le médullogramme révèle une moelle riche dans toutes ses lignées, sans anomalies cytoévolutives. Le caryotype est normal.

- Un nouveau lavement baryté, pratiqué après un mois de traitement, montre une nette amélioration des lésions avec disparition des anomalies de la partie supérieure du côlon droit, régression des images du transverse.

- Une nouvelle rectoscopie (Pr. Ag. GAUDET) " montre une muqueuse strictement normale. Pas d'anomalie au niveau du canal anal. "

Les anti-inflammatoires (Salazopyrine) semblent avoir été efficaces ; les lavements de Betnesol paraissent agir plus par la diffusion du Betnesol sur le plan général que sur le plan local, étant donné la localisation principale des lésions au transverse.

Devant cette évolution clinique (avec notamment l'absence d'hémorragies et de glaires), la négativité des tests cutanés tuberculiniques, les aspects radiologiques et endoscopiques, l'hypothèse d'une maladie de Crohn localisée au transverse, à l'angle droit est soulevée.

Ce malade est ensuite suivi en consultation externe : il continue le même traitement. Début Mai 1971, il est en bon état général, il y a 1 à 2 selles moulées quotidiennes. Sur le plan biologique, l'hémogramme reste de type infectieux avec 13.600 blancs dont 80 % de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation est à 25 mm à la 1ère heure.

- Un nouveau lavement baryté de contrôle révèle une extension des lésions avec anomalies de la région caecale qui apparaît rétrécie, aux bords irréguliers ; la dernière anse grêle est, cette fois, nettement pathologique, rigide et fixée. De plus, les lésions du transverse persistent nettement, et l'ampoule rectale paraît petite, ce qui n'existait pas sur les films précédents. Il y a donc un contraste important entre l'état clinique et les signes radiologiques.

- Une rectoscopie montre une muqueuse rectale normale.

En Juin 1971, une 2ème poussée survient avec reprise des selles diarrhéiques au nombre de 3 par jour, et apparition de douleurs périombilicales, à type de coliques durant quelques minutes, quelques heures après les repas, au nombre d'une dizaine par jour. L'amaigrissement est de 7 kgs en 3 semaines ; la fièvre est à 39°.

L'examen clinique montre une splénomégalie modérée, un ventre tendu, douloureux dans la région périombilicale.

Biologiquement, il existe une anémie à 3.500.000, hypochrome (VG à 0,83), avec hyperleucocytose à 9.000, hyperplaquettose à 400.000. Les alpha 2 globulines sont élevées à 17 %, les protides totaux sont diminués à 50 g/l.

Sur le plan radiologique, il y a une aggravation incontestable des lésions, avec atteinte de l'angle gauche, de la partie supérieure du côlon descendant. Le transit du grêle objective nettement une dernière anse rétrécie, figée, confirmant le diagnostic de maladie de Crohn.

Sur le plan immunitaire, cuti et intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine restent négatives.

L'intradermo à 1/10.000 de candidine est négative, de même que le test au D N C B.

L'immunoélectrophorèse montre une nette diminution de l'albumine et de la sidérophylline, les IgA et IgM sont diminuées fortement par rapport à la 1ère immunoélectrophorèse de Janvier 1971.

Un traitement associant Salazopyrine (8 c/j), Halloperidol faible (40 gouttes/j) Betnesol en lavement n'apporte pas d'amélioration franche.

En Juillet 1971, on note l'apparition d'une hypodermite nodulaire au niveau de la face externe des 2 jambes, hypodermite qui disparaît en un mois avec phénylbutazone (2 suppositoires par jour).

En septembre 1971, après quelques périodes d'amélioration très transitoire, nouvelle hospitalisation en raison d'une diarrhée de 5 à 6 selles par jour, de coliques périombilicales, avec dénutrition grave (38 kgs pour 1 m 65).

L'examen clinique reste négatif.

Biologiquement, il existe une anémie à 3.000.000, la vitesse de sédimentation est à 114 mm à la 1ère heure, les protides totaux inférieurs à 50 g/l. Un traitement au Sous Nitrate de Bismuth est essayé pendant 3 semaines sans résultat.

Une intervention chirurgicale est alors discutée, mais devant le mauvais terrain, en particulier sur le plan psychologique, nous préférons tenter une B.C.G. thérapie :

Ce traitement a été commencé fin Septembre selon la technique de GEFFROY. On assiste à une amélioration sensible des douleurs et à une stabilisation de l'état général : l'alimentation est redevenue possible, mais

la dénutrition persiste.

Le nouveau lavement baryté objective une progression certaine des lésions vers le côlon gauche.

Fin Novembre 1971, la B.C.G. thérapie est interrompue en raison d'une lymphopénie (lymphocytes inférieurs à 1.000 par mm3). L'état de ce malade demeure très préoccupant : dénutrition grave (36 kgs) fièvre autour de 38°, diarrhée constituée de 5 selles liquides quotidiennes non hémorragiques et sur le plan biologique, anémie à 3.500.000 avec V.G. à 0,70, hypoprotéinémie à 45 g dont 18 g d'albumine.

Une décision chirurgicale est prise en Janvier 1972. Il est opéré à Paris le 10 Février 1972 par le Pr. EDELMANN dont le compte-rendu opératoire est le suivant :

" Maladie de Crohn du côlon évoluant depuis un an. Atteinte de la totalité du côlon jusqu'au milieu du sigmoïde, et de la fin du grêle sur quelques centimètres.

- longue médiane du milieu de l'épigastre au pubis

Péritoine libre. Foie d'aspect normal.

Côlon très épaissi, inflammatoire, de consistance tuyau de caoutchouc sur toute son étendue jusqu'au tiers distal du sigmoïde. L'appendice est turgescent et rouge ; la fin de l'iléon est atteinte, en continuité avec le côlon droit, sur 8 cm environ.

- Colectomie totale avec ablation de l'épiploon. Section supérieure sur le grêle à 20 cm environ en amont des lésions apparentes. Section inférieure à 10, 12 cm en aval de la limite pathologique, soit à peu près à la jonction recto-sigmoïdienne.

La muqueuse rectale est parfaitement saine à ce niveau.

- Anastomose iléo-rectale termino-terminale en un plan.

Fermeture de la brèche mésentérico-pariétale sur la ligne médiane. Biopsie hépatique. A signaler que le grêle est relativement court. Une lame de drainage dans chaque flanc.

- Excision de condylomes de la marge anale bordant une large ulcération anale (biopsie). "

L'examen anatomopathologique (Dr. TEP) confirme la maladie de Crohn :

1) Colectomie totale avec 30 cm d'iléon terminal pour maladie de Crohn pancolique et termino-iléale, appendice malade

2) Biopsie de foie

EXAMEN MACROSCOPIQUE :

1° Pièce d'iléocolectomie mesurant 80 cm de long dont 20 cm d'iléon terminal.

A 10 cm de la valvule de Bauhin, débutent d'importantes lésions faites d'ulcérations muqueuses longitudinales, enduites de dépôts de fibrine, comportant un fond craquelé, bordé de formations polypoïdes. Ces lésions se continuent presque sans interruption jusqu'à 10 cm de la limite inférieure de résection. La valvule de Bauhin est épaissie, infiltrée, revêtue de plis muqueux hyperplasiques, séparés de profondes failles du côté de versant caecal.

L'appendice a une paroi épaissie, infiltrée.

Les lésions sont encore plus marquées et plus étendues (ulcérations) au niveau du côlon ascendant et du transverse.

Tout au long du territoire lésionnel, la paroi intestinale aussi bien iléale que colique est épaissie, raide et les mésos correspondants sont le siège d'une importante sclérolipomatose.

2°) Biopsie hépatique : 2 fragments.

3°) Volumineuse pièce de biopsie (région anale) mesurant 3 cm de long sur 5 à 7 mm d'épaisseur moyenne.

ETUDE HISTOLOGIQUE

1° Les multiples fragments prélevés dans les zones pathologiques sur les différents segments de la pièce présentent les mêmes caractères lésionnels qui sont ceux d'une maladie de Crohn.

Ces lésions débutent dans les 10 derniers centimètres de l'iléon et se continuent au niveau de la valvule de Bauhin et presque sans interruption au niveau des différentes portions coliques, ne s'arrêtant qu'à 10 cm de la limite inférieure de résection (sigmoïde).

Elles sont constituées d'abord par de larges ulcérations, aussi étendues en surface qu'en profondeur, amputant la muqueuse, la sous-muqueuse et même la musculeuse, suivant les territoires examinés. A la place, existe un tissu de granulation, soit sous forme de bourgeon charnu, soit de confluence de nodules granulomateux à prédominance lymphocytaire ou polymorphe. Dans les territoires où seule la muqueuse a disparu, les autres couches de la paroi sont disséquées par une intense réaction granulomateuse

inflammatoire polymorphe ou à prédominance lymphocytaire.

Ensuite, on constate l'existence de multiples fissures qui partent de la lumière pour atteindre la sous-séreuse. Ces fissures sont bordées par les mêmes granulomes inflammatoires. Des stases lymphatiques sont trouvées aussi bien dans la sous-muqueuse que dans la sous-séreuse et les mésos. Au niveau de ces derniers, on constate, en plus d'une importante sclérolipomatose, parsemée de petits nids d'éléments inflammatoires polymorphes, des ilôts lymphoïdes.

Sur aucune préparation, on a observé de follicules épithélioïdes et giganto-cellulaires.

Entre les plages d'ulcération et des puits fissuraires, la muqueuse, bordée d'épithélium cylindrique normal mais comportant un chorion intensément infiltré d'éléments mononucléés mêlés à des éosinophiles et d'histiocytes, est soulevée par un important oedème sous-muqueux qui lui donne des aspects polypoïdes.

Les ganglions situés dans le méso sont volumineux et sont le siège d'une intense stase lymphatique qui élargit considérablement les sinus.

On note quelques variations d'intensité lésionnelle suivant les segments examinés. Ainsi, au niveau de l'iléon terminal et de la valvule de Bauhin, les lésions sont à peu près au même degrè et ont les mêmes caractères que ceux précédemment décrits tandis qu'au niveau des différentes portions du côlon, les lésions sont encore plus étendues et plus intenses. Les ulcérations atteignent souvent la sous-séreuse. Les granulomes inflammatoires polymorphes sont moins denses. Au niveau du transverse, il existe en plus des plages d'hémorragie dans la sous-séreuse et le méso.

L'appendice est le siège simplement d'un infiltrat mononucléé modéré au niveau du chorion de sa muqueuse. Il n'existe ni ulcération, ni fissure, ni granulome inflammatoire. Et sur les fragments examinés, il n'existe pas non plus de stase lymphatique.

2° La biopsie hépatique comporte un volumineux fragment parenchymateux qui est le siège d'une intense stéatose micro et macrovésiculaire à topographie périportale. On n'observe aucune autre anomalie, en particulier pas de cholostase ni d'angiocholite. Les espaces portes sont normaux.

3° Les fragments prélevés au niveau de la biopsie de la marge anale sont constitués par de volumineuses formations bordées par un épithélium malpighien hyperplasique avec des formations condylomateuses. A ce niveau existent également des lésions semblables à celles décrites au niveau de l'iléon et du côlon, à savoir des ulcérations, des fissures et des granulomes inflammatoires polymorphes.

C O N C L U S I O N

1° Il s'agit d'une maladie de Crohn typique à localisation iléo-caecale et colique avec participation de la valvule de Bauhin et de la marge anale, tandis que l'appendice est pratiquement indemne.

Les limites de résection supérieure et inférieure sont en zone saine.

2° Le parenchyme hépatique biopsié est le siège d'une intense stéatose sans autre anomalie. "

Les suites opératoires sont bonnes ; 2 mois après l'anastomose iléo-rectale, les selles se sont équilibrées à 5 à 6 par jour, ce qui est normal après une telle intervention. La continence anale est bonne, la prise de poids régulière. Le malade est confié à un centre de diététique. Depuis il est perdu de vue.

En résumé :

Jeune homme de 18 ans atteint d'une maladie de Crohn évoluant depuis un an, localisée à la dernière anse grêle, au côlon droit, au transverse et au côlon gauche jusqu'au milieu du sigmoïde, la marge anale étant elle aussi atteinte par la maladie.

Echec du traitement médical : anti-inflammatoires intestinaux, corticoïdes en lavement, puis B.C.G. thérapie qui n'a eu un effet favorable que sur les douleurs.

Colectomie totale après un an d'évolution, avec anastomose iléo-rectale termino-terminale. Stéatose hépatique associée intense.

Suites simples. Remontée de l'état général.

OBSERVATION N° 5 (Pr. Cl. KLEPPING, Pr. H. VIARD)

Mademoiselle BA..., âgée de 23 ans, étudiante en Lettres, présente, depuis 3 ans, un syndrome douloureux abdominal, intéressant surtout la fosse iliaque droite, s'accompagnant de troubles du transit intestinal avec diarrhées fréquentes.

Sur un fond douloureux permanent, existent des poussées paroxystiques subfébriles avec exagération de la diarrhée. C'est à l'occasion d'une de ces poussées que nous sommes amenés à la voir pour la première fois.

L'état général est un peu touché : la température s'élève à 37°8, la palpation abdominale réveille une douleur au niveau de la fosse iliaque droite où l'on perçoit un caecum un peu gros, sensible, gargouillant. Le toucher rectal est normal. Au point de vue biologique, on retient simplement une vitesse de sédimentation accélérée à 30 à la 1ère heure. La coproculture est négative, en particulier pas de B.K., la parasitologie également.

Le lavement baryté (qui n'avait jamais été pratiqué auparavant) révèle des modifications importantes du fond caecal et de la dernière anse grêle : le caecum est effilé en cône ; on note des images d'aspect lacunaire au niveau de la valvule de Bauhin, la dernière anse grêle est étirée avec des zones de rétrécissement et de dilatation. Le transit du grêle ne permet pas de donner des précisions plus grandes, la dernière anse n'étant jamais opacifiée de façon parfaite.

La rectoscopie est normale ainsi que la biopsie rectale.

Aussi, est-ce le diagnostic de maladie de Crohn avec localisation iléocolique qui est retenu.

La malade est opérée deux mois plus tard. Elle est alors apyrétique depuis six semaines. Sa vitesse de sédimentation est revenue à la normale, son transit intestinal s'est amélioré. Il n'a pas été fait d'antibiotique. A l'intervention (Pr. VIARD), le 21 Avril 1969, " les lésions siègent sur les 15 derniers centimètres de l'iléon et semblent ne pas intéresser du tout le caecum et le côlon ascendant ; par contre, il existe d'importantes adénopathies dans le mésentère. On réalise une hémicolectomie droite sectionnant l'iléon en territoire sain à 60 cm environ de la valvule iléo-caecale et le côlon transverse en son milieu. La continuité est rétablie par anastomose iléo-transverse termino-terminale après refente de l'iléon en raison d'une incongruence. L'anastomose est

faite en monoplan à points séparés extra-muqueux au Trinyl. Fermeture de la brèche mésentérique ; pas de péritonisation. Mise en place d'un drain de Redon dans le décollement postérieur.

En fin d'intervention, on explore le pelvis et on découvre un kyste de l'ovaire gauche gros comme une mandarine dont on pratique une résection conservatrice. Fermeture de la paroi en trois plans de catgut et de fil métallique perdu. "

L'examen anatomo-pathologique (Pr. MICHIELS) est le suivant :

- Examen macroscopique :

" La pièce d'hémicolectomie droite comprend un segment colique de 26 cm de long, dans lequel vient s'aboucher une anse iléale de 53 cm, et auquel est appendu un appendice de 8 cm, macroscopiquement normal. Extérieurement, le caecum et le côlon ascendant sont tapissés par une séreuse remaniée par des suffusions hémorragiques.

A l'ouverture, la muqueuse de l'iléon apparaît très modifiée dans ses 22 derniers centimètres. Elle est parsemée d'exulcérations arrondies ou serpigineuses, séparées par des ponts de muqueuse saillante et hémorragique. Elle est parcourue, de plus, par une raghade discontinue, rétractile, située en regard de l'insertion mésentérique. Elle repose enfin sur une paroi épaisse, cartonnée et rigide.

Les lésions s'étendent à la valvule de Bauhin, qui apparaît sillonnée par quelques ulcérations, avec formation de végétations polypoïdes. Elles empiètent également sur la paroi postérieure du fond caecal où il existe de rares pertes de substance, identiques à celles de l'intestin grêle.

La dissection du péritoine tendu dans l'angle iléo-colique fait découvrir 10 ganglions lymphatiques, dont le diamètre varie de 0,3 à 1,5 cm. L'ensemble est accompagné d'un petit fragment de paroi intestinale, correspondant vraisemblablement à une recoupe intestinale.

Examen microscopique :

Plusieurs prélèvements ont été effectués sur l'intestin grêle, la valvule de Bauhin et le fond caecal.

Leur analyse révèle une maladie de Crohn typique.

Les lésions prédominent nettement sur le segment iléal et réalisent des ulcérations anfractueuses, limitées par des bords saillants. Le fond de ces pertes de substance est constitué par un abondant granulome lympho-histiocytaire, sur lequel se détachent des follicules lymphoïdes hyperplasiés et de rares îlots de cellules épithélioïdes. De tels remaniements s'accompagnent d'une fibrose et d'un oedème marqués avec congestion et suffusions hémorragiques de la sous-muqueuse et de la séreuse.

De telles lésions s'étendent à la valvule de Bauhin, qui, dans les régions où elle n'est pas ulcérée, est déformée par une grosse formation polypoïde, en rapport avec une scléro-lipomatose et un oedème de la sous-muqueuse. Elles atteignent également la partie adjacente du côlon en conservant une structure identique à la précédente.

Quant aux 10 ganglions lymphatiques prélevés, ils sont le siège d'une lymphadénite subaigüe commune, avec congestion intense du parenchyme lymphoïde, catarrhe lympho-histiocytaire des sinus, hyperplasie et oedème des centres clairs des follicules lymphoïdes. "

Les suites opératoires malheureusement sont troublées par l'apparition d'un abcès sous-phrénique droit. Une nouvelle intervention a eu lieu le 2 Mai 1969 pour drainage sous-hépatique, puis le 25 Mai pour une subocclusion post-opératoire du grêle. Le décès a lieu quelques jours plus tard dans un tableau d'insuffisance rénale aigüe.

Un nouvel examen anatomo-pathologique avait précisé qu'il n' y avait pas de récidive de maladie de Crohn au niveau des sutures.

En résumé :

Il s'agit d'une maladie de Crohn à localisation iléo-colique évoluant depuis 3 ans et qui s'est manifestée par un syndrome douloureux abdominal à type de diarrhée. Décès post-opératoire après abcès sous-phrénique, subocclusion, et insuffisance rénale aigüe.

OBSERVATION N° 6

Mademoiselle P..., âgée de 16 ans, étudiante, est hospitalisée dans le service de Clinique Médicale (Pr. CORTET), le 15 Mars 1969, pour bilan de douleurs de la fosse iliaque droite évoluant depuis quelques semaines.

Dans les antécédents, on retient seulement une intervention, en Mars 1966 (Dr. BEGIN) pour syndrome appendiculaire subaigü, évoluant depuis 3 semaines. Le chirurgien a découvert un état congestif et oedémateux très important de la région iléo-caecale avec de volumineuses adénopathies mésentériques. Il a pratiqué l'exérèse d'un appendice rouge et oedémateux et prélevé un ganglion dont l'examen anatomopathologique (Pr. CABANNE) est le suivant :

"- Lésions d'appendicite subaigüe commune caractérisée par une désintégration partielle de la muqueuse qui est le siège d'un tissu de granulation plus ou moins bien dessiné, reposant sur des tuniques congestives. Il s'y associe une sclérose pariétale s'étendant à la séreuse et s'accompagnant d'un infiltrat lymphohistiocytaire avec suffusions oedémateuses.

- L'analyse du ganglion montre une lymphadénite subaigüe prononcée avec ectasie des sinus qui sont gorgés d'éléments libres polymorphes. Aucune structure spécifique n'est remarquée. "

Les suites opératoires sont simples et la malade va bien jusqu'en Février 1969.

A cette date, surviennent, chez cette adolescente en parfait état général, des douleurs de la fosse iliaque droite diffusant parfois à tout l'abdomen, s'accompagnant de gargouillements, et rétrocédant spontanément en 15 minutes environ, parfois après l'émission de gaz. Les douleurs évoluent par crises franches. Il n'y a ni nausée, ni vomissement, ni diarrhée ou constipation. L'examen clinique retient une masse dans la fosse iliaque droite, grosse comme une mandarine, légèrement douloureuse, assez m obile mais dont les limites sont difficiles à préciser.

- Le lavement baryté révèle un caecum et un côlon droit très pathologique, sous forme d'une zone très rétrécie, rigide, aux bords irréguliers. La dernière anse apparaît dilatée, comme s'il existait un rétrécissement au niveau de la jonction iléo-caecale.

- Le transit du grêle montre une dernière anse modérèment dilatée au relief muqueux paraissant conservé, avec imprégnation en aval de la même image colique droite.

- Sur le plan biologique, il y a une hyperleucocytose à 10.500 avec 71 % de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sont normales, la vitesse de sédimentation est à 26 mm à la 1ère heure, l'électrophorèse est normale, le fer sérique est effondré à 20 gammas, mais il n'y a pas d'anémie, l'hémoglobine est normale ; cuti et intradermo-réaction sont négatives. La radio pulmonaire est satisfaisante.

Dans les selles, on ne retrouve ni B.K., ni parasites.

Devant la notion d'une laparotomie, il y a 3 ans, pour région iléo-caecale très inflammatoire, la palpation d'une masse mal limitée dans la fosse iliaque droite, l'aspect radiologique des lésions caecales et coliques droites, l'absence d'antécédents tuberculeux, et surtout une cuti et une intradermo-réaction négatives, l'hypothèse d'une maladie de Crohn iléo-colique est retenue.

Un traitement associant Aspirine (2g/j) et Valium (10 mg/j) est entrepris, ainsi qu'un régime hypercalorique et d'épargne intestinale.

Cette jeune fille est revue en consultation 6 mois plus tard, en parfait état général. Elle n'a souffert qu'une fois par mois de douleurs à type de coliques durant 1 heure environ.

A l'examen, la masse est toujours perçue, mal limitée, mais n'est pas retrouvée au toucher rectal. Elle semble avoir diminuée de volume.

Un nouveau lavement baryté montre toujours la même image de rétrécissement et de rétraction de la moitié inférieure du côlon droit, la jonction iléo-caecale est rétrécie, mais la dernière anse iléale paraît souple. Il n' y a pas d'extension des lésions par rapport aux clichés de Juin.

Un traitement associant Salazopyrine, Ganidan, Attapulgite, Karaya Bismuth est poursuivi en cures discontinues.

Un an plus tard, en Octobre 1970, cette malade est revue en consultation en très bon état général. Elle signale de discrètes douleurs de la fosse iliaque droite, survenant une heure après les repas, se calmant en 5 à 10 minutes, avec quelques gargouillements, évoquant un syndrome

de König modéré. Le transit est normal.

L'examen retrouve la même masse de la fosse iliaque droite, assez mobile, cette fois-ci. Numération formule, vitesse de sédimentation sont normales.

Les clichés de Septembre 1970 montrent les mêmes aspects rétrécis, rétractés du côlon droit ; la dernière anse grêle est légèrement plus dilatée que l'année précédente, ce qui semble cadrer avec cette notion de sténose clinique.

Le traitement médical est constitué avec Karaya Bismuth, Salazopyrine, Aspirine, en alternance 10 jours par mois.

Revue récemment, en Octobre 1972, l'état clinique reste bon, il y a une selle moulée par jour. L'examen perçoit toujours une petite masse de la fosse iliaque droite et la palpation réveille quelques gargouillements.

Les radiographies sont strictement superposables aux séries précédentes. Le même traitement médical est poursuivi. Cette jeune malade, qui a maintenant 20 ans, va se marier prochainement.

En résumé :

Douleurs abdominales de la fosse iliaque droite chez une jeune fille de 16 ans, appendicectomisée à l'âge de 12 ans. Histologie de l'appendice et d'un ganglion prélevé négative.

Perception d'une masse de la taille d'une mandarine dans la fosse iliaque droite.

La clinique, les aspects radiologiques font porter le diagnostic de maladie de Crohn à localisation iléo-colique droite. Très bonne stabilisation des lésions grâce au seul traitement médical associant désinfectants intestinaux, pansements intestinaux et anti-inflammatoires.

Recul actuel de 4 ans.

OBSERVATION N° 7

Monsieur LO... Jean-Louis, 26 ans, est hospitalisé, le 3 Février 1972, dans le service de Médecine III (Pr. KLEPPING) pour bilan d'un syndrome diarrhéique au long cours.

Ce sujet, qui a vécu en Afrique du Nord jusqu'en 1962, a présenté, en 1964, une tuberculose pulmonaire du sommet gauche, découverte lors d'une visite systématique et traitée correctement. Actuellement, il persiste une opacité ronde avec microcalcifications du sommet gauche, correspondant à un tuberculome stabilisé.

C'est en 1968 qu'apparaît, pour la première fois, une diarrhée constituée de 6 à 8 selles liquides quotidiennes, sans glaires ni sang. La découverte d'un Ascaris fait entreprendre une cure de Pipérazine, qui entraîne une normalisation du transit intestinal. Il va bien jusqu'en Mars 1970, date à laquelle une 2ème poussée diarrhéique fait découvrir un staphylocoque pathogène dans les selles ; un traitement par Pristinamycine entraîne une amélioration modérée, le nombre des selles diminue à 4 à 5 par jour. Mais l'état général s'altère, la perte pondérale atteint 5 kgs en quelques semaines. Le malade est hospitalisé en Mai 1970 pour bilan.

- Sur le plan biologique, vitesse de sédimentation accélérée à 50 mm à la 1ère heure, hyperleucocytose à 21.000

- Sur le plan radiologique, le côlon gauche a un aspect hypersegmenté avec des parois de tonalité ouatée ; le caecum apparaît oedématié, la dernière anse iléale semble fixée, inhomogène.

L'institution de sédatifs entraîne une amélioration des troubles intestinaux, l'état général s'améliore.

Cette diarrhée réapparaît 21 mois plus tard (10 à 15 selles par jour, non sanglantes) associée à une atteinte importante de l'état général (perte de 7 kgs en 15 jours) et à une hyperthermie à 39°. C'est dans ce tableau que le malade est hospitalisé dans le service de MédecineIII.

A l'examen, le malade est pâle, très asthénique, maigre (46 kgs pour 1 m 70). L'abdomen est douloureux dans son ensemble, gargouillant. La rectoscopie révèle une muqueuse fragile, saignant au contact. L'examen histologique de la biopsie rectale (n° Q 4 402 Pr. MICHIELS est le suivant :

" Le petit fragment de muqueuse rectale est le siège de remaniements inflammatoires chroniques non spécifiques. Les glandes non dystrophiques sont entourées d'un chorion congestif remanié par un granulome riche en éléments lymphoplasmohistiocytaires, associés à quelques polynucléaires neutrophiles.

Aucun stigmate d'inflammation spécifique n'est aperçu. "

La coloscopie, jusqu'à 45 cm, visualise une muqueuse très congestive, avec exsudats membraneux par plaques, ulcérations ovalaires nombreuses, mesurant 2 à 3 mm dans leur grand axe. Les lésions sont les plus importantes au niveau du sigmoïde vers 40-45 cm, mais intéressent aussi le rectum à un degrè moindre. Cinq biopsies sont pratiquées dont l'examen histologique (n° Q 4 564 Pr. MICHIELS) se résume ainsi :

" Les 5 fragments de muqueuse colique sont le siège de remaniements inflammatoires non spécifiques. Les glandes non dystrophiques sont entourées d'un chorion granulomateux riche en éléments lymphoplasmocytaires et en polynucléaires neutrophiles. Par places, certaines glandes sont comblées par un matériel nécrotico-purulent. L'ensemble est irrigué par ces capillaires sanguins congestifs, et apparaît dissocié par un abondant liquide d'oedème. "

Le lavement baryté objective des lésions inflammatoires diffuses, avec images en double contour, bords dentelés, aspects " en bouton de chemise " au niveau du sigmoïde, du côlon gauche et du transverse jusqu'à l'angle droit. La dernière anse apparaît fixée, rétrécie.

L'examen parasitologique des selles est négatif, de même que la recherche de bacilles de Koch. Cinq coprocultures permettent d'isoler, une seule fois, un staphylocoque pathogène. Il existe une stéatorrhée entre 8 et 14 g/24 heures. Sur le plan biologique, les perturbations sont importantes :

- hyperleucocytose à 17.000 dont 87 % de polynucléaires neutrophiles
- plaquettes à 370.000
- vitesse de sédimentation à 45 mm à la 1ère heure
- protéines totales à 60 g/l, albumines à 30 g, alpha 2 globulines à 18 %, gamma globulines à 13 %, rapport albumine/globulines à 0,92
- taux de prothrombine à 70 %
- taux sérique de vitamine B 12 normal
- diminution sensible des folates circulants mais taux subnormal dans les globules rouges.

Sur le plan immunologique cellulaire, la cuti-réaction est positive, mais le test au D N C B est négatif, l'intradermo-réaction à 1/100.000 unités de candidine est négative.

L'évolution clinique, les lésions radiologiques et endoscopiques rendent très vraisemblable l'hypothèse d'une maladie de Crohn.

Un traitement associant réanimation parentérale, acide acétylsalicylique à 3 g puis 6 g, Salazopyrine est entrepris. Huit jours plus tard, la Salazopyrine est remplacée par du Kéforal. Après un mois d'hospitalisation, la diarrhée persiste autour de 5 à 8 selles par jour, non sanglantes, le poids diminue encore (44 kgs).

Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose persiste à plus de 20.000 avec polynucléose à 85 %. Instruits par une observation antérieure, les plaquettes sont numérées régulièrement : elles augmentent pour atteindre 700.000/ mm3 le 14 Mars. Là aussi, les phosphatases alcalines leucocytaires sont normales, la recherche du chromosome Philadelphie est négative.

Le 7 Mars, une B.C.G. thérapie est entreprise. L'amélioration se dessine rapidement dès la 3ème semaine de traitement par le B C G seul. Sur le plan clinique, il ne persiste que 2 à 3 selles moulées par jour, la reprise pondérale est de 6 kgs en un mois. Cette amélioration clinique coïncide avec la normalisation des signes biologiques, les plaquettes redeviennent à un taux normal. Le lavement baryté de Mai 1972 démontre une régression assez nette des lésions, la microcolie ayant diminué par rapport aux clichés précédents. Cette B C G thérapie a été poursuivie jusqu'en Juillet 1972. Une petite poussée diarrhéique a été rapidement jugulée grâce à une reprise des scarifications. Bon résultat avec un recul de 12 mois après B C G thérapie.

En résumé :

Ce jeune homme de 26 ans, ancien tuberculeux pulmonaire, présente depuis 4 ans une diarrhée évoluant par périodes, sans glaires ni sang. La dernière poussée s'est accompagnée d'une atteinte marquée de l'état général, avec hyperthermie. L'hypothèse d'une maladie de Crohn iléo-colique est soulevée en raison de l'évolution clinique, des signes radiologiques et endoscopiques. Les biopsies coliques ne confirment pas ce diagnostic.

Une stimulation non spécifique de l'immunité par le B C G entraîne une amélioration nette, tant clinique que biologique ou radiologique.

Recul actuel de 12 mois.

OBSERVATION N° 8

Monsieur HE..., âgé de 23 ans, employé, sans antécédents pathologiques, est hospitalisé, le 15 Décembre 1969, dans le service de Médecine III (Pr. KLEPPING) pour douleurs abdominales à type de coliques évoluant depuis 3 semaines associées à des troubles du transit (constipation, puis débâcle diarrhéique récente) et à une anorexie importante.

Il existe, de plus, depuis quelques jours, un état fébril autour de 38°.

A l'examen, l'abdomen est empâté de façon diffuse, douloureux dans son ensemble et surtout au niveau de la fosse iliaque droite, mais il n' y a pas de défense vraie. Au toucher rectal, le cul-de-sac de Douglas est douloureux et comblé. Les clichés d'abdomen sans préparation montrent de nombreux gaz dans le grêle et le côlon.

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose à 10.000 dont 80 % de polynucléaires neutrophiles. Une laparotomie est décidée devant ce tableau de péritonite dont l'étiologie est discutée : appendicite mésocoeliaque avec perforation, sigmoïdite diverticulaire perforée ?

L'intervention chirurgicale réalisée le 16/12/1969 découvre, dès l'ouverture du péritoine, un pus fétide. L'origine de cette péritonite semble être une sigmoïdite importante en voie de perforation, remontant largement sur le côlon descendant. On pratique une toilette de la cavité péritonéale et un anus de dérivation transverse. L'examen histologique du fragment intestinal prélevé est le suivant :

" Toutes les tuniques sont infiltrées d'éléments libres polymorphes avec des suffusions fibrineuses et oedémateuses, turgescence vasculaire et dissociation de la muqueuse. "

L'histologie d'un ganglion lymphatique révèle " une lymphadénite subaigüe non spécifique avec ectasie des sinus, tuméfaction des formations lymphoïdes et suffusions fibrineuses ou oedémateuses. "

Les suites opératoires sont simples et, 3 mois plus tard, l'anus de dérivation est supprimé : mais au cours de l'intervention, le chirurgien découvre une agglutination importante des anses grêles et pratique, dans le même temps, une opération de CHILDS et PHILIPS.

Jusqu'en Juillet 1970, ce malade va bien, le transit est normal. Mais à cette date, il a une nouvelle poussée diarrhéique avec fièvre à 39-40° pendant une dizaine de jours. La coproculture met en évidence des staphylocoques pathogènes et un traitement spécifique entraîne une amélioration progressive. Il reprend son travail en Octobre 1970.

En Mai 1971, ce patient est hospitalisé, pour la 2ème fois, dans le service pour une nouvelle atteinte de l'état général avec asthénie importante, amaigrissement de 10 KGS en quelques semaines, pyrexie à 39°. Sur le plan digestif, il existe une diarrhée de 6 à 8 selles liquides par jour, avec rectorragies, des douleurs abdominales diffuses avec vomissements.

L'examen clinique ne montre qu'un abdomen modérèment douloureux dans son ensemble.

La rectoscopie révèle une muqueuse légèrement inflammatoire, mais sans ulcération, ni glaires, ni sang. L'examen histologique des biopsies rectales (Pr. MICHIELS n° Q 728) est le suivant :

" Les deux petits lambeaux de muqueuse rectale apparaissent chroniquement enflammés et l'un d'entre eux est sous-tendu par deux petits amas lymphoïdes.

Aucun stigmate pouvant évoquer une maladie de Crohn n'est aperçu."

Le lavement baryté objective des lésions importantes intéressant le sigmoïde, le côlon gauche, le transverse jusqu'à l'angle droit avec perte des haustrations, bords très irréguliers, aspects en bouton de chemise (notamment au niveau du côlon gauche).

Le transit du grêle peut être considéré comme normal, notamment la dernière anse iléale est indemne.

Sur le plan biologique, les perturbations sont importantes :

- vitesse de sédimentation accélérée à 60 mm à la 1ère heure.
- Hyperleucocytose à 9.000, plaquettes augmentées à 480.000
- fer sérique très bas, autour de 40 gammas
- protéines totales à 67 g, avec 25 g d'albumine, alpha 1 globulines à 10 %, alpha 2 globulines à 16 % et gamma globulines à 30 %

Le tracé immunoélectrophorétique est de type inflammatoire avec augmentation importante des IgA, plus modérée des IgG, de l'alpha 2 céruléoplasmine et des glycoprotéines.

Coproculture et parasitologie des selles sont négatives.

Le taux sérique de vitamine B 12 est normal, alors que celui des folates est nettement diminué.

La calcémie est normale.

La cuti-réaction est positive.

Un traitement associant Salazopyrine (8 comprimés par jour) et Aspirine (2 g par jour) entraîne une nette amélioration ; les douleurs abdominales ont disparû, il n'y a plus que 2 à 3 selles par jour, assez bien moulées. Un mois après ce traitement, soit fin Juin 1971, ce malade va bien, il a repris 6 kgs, le transit est normal (1 selle par jour).

Un traitement d'entretien, associant Aspirine à 1,50 g/j et Salazopyrine à 6 comprimés par jour est institué.

Un lavement baryté de Juillet 1971 objective une nette amélioration des lésions : les modifications du relief muqueux, notamment au niveau du côlon gauche, sont nettement moins importantes ; il persiste une perte des haustrations coliques avec un aspect " tunnellisé ".

Le malade est ensuite régulièrement suivi à la consultation du service : son état général est très bon, le transit intestinal est normal (1 à 2 selles quotidiennes moulées, sans rectorragies).

En Avril 1972, survient une discrète poussée évolutive avec coliques abdominales, 3 à 4 selles quotidiennes liquides, mais sans glaires ni sang. A noter aussi, depuis quelques semaines, des arthralgies localisées aux genoux et aux chevilles.

L'examen clinique abdominal est normal.

Le lavement baryté ne montre que de petites irrégularités du relief muqueux surtout au niveau du côlon droit et du transverse.

Un traitement associant Bismuth et Valium entraîne une amélioration rapide en une dizaine de jours. Depuis, ce malade va très bien sur le plan intestinal. En Octobre 1972, il présente une éruption en aile de papillon au niveau du nez, faisant évoquer une acné rosacée.

Actuellement, avec un recul de 20 mois, il est en parfait état général.

<u>En résumé</u> :

apparition chez un homme de 23 ans d'une diarrhée fébrile avec douleurs abdominales. Tableau de péritonite 3 semaines plus tard.

A l'intervention, découverte d'un côlon gauche très inflammatoire, probablement en voie de perforation, avec pus fétide dans la cavité péritonéale.

Suites simples.

Dix huit mois plus tard, réapparition d'une diarrhée avec rectorragies, douleurs abdominales et importante altération de l'état général.

L'évolution clinique, les données radiologiques et endoscopiques font soulever l'hypothèse d'une maladie de Crohn à localisation colique pure.

La cuti-réaction est positive.

Un traitement médical associant Salazopyrine et Aspirine entraîne une rémission assez rapide.

Recul actuel de 20 mois.

OBSERVATION N° 9

Madame VI..., âgée de 30 ans, est hospitalisée le 8 Janvier 1973, dans le service de Médecine III (Pr. KLEPPING) pour bilan d'un syndrome diarrhéique avec douleurs abdominales évoluant depuis 1 an.

Dans ses antécédents, sur le plan chirurgical, on retrouve une appendicectomie dans l'enfance, ainsi qu'un curage herniaire il y a quelques années.

Sur le plan obstétrical, cette malade a 3 enfants, nés à terme par voie basse. Depuis un an et demi, elle prend la pilule.

Sur le plan médical, on retient deux dépressions nerveuses traitées, dont la 1ère remonte à l'âge de 20 ans. Cette malade est une grande anxieuse, neurotonique, avec palpitations fréquentes depuis de nombreuses années.

En février 1972, à la suite d'une contrariété, s'installe une diarrhée importante, de 6 à 7 selles quotidiennes liquides, sans glaires ni sang, accompagnée de douleurs abdominales à type de coliques, débutant souvent dans la fosse iliaque droite pour se terminer dans la fosse iliaque gauche, avec parfois épreintes et ténesme. Cette diarrhée, évoluant depuis 11 mois, n'a pratiquement jamais cessé.

La malade est hospitalisée début janvier 1973. Il existe une importante atteinte de l'état général, avec état subfébril à 37°8, amaigrissement de 7 kgs depuis Juillet 1972 (45 kgs pour 1 m 53), mais l'appétit est conservé.

A l'examen, on note une certaine brillance du regard, un tremblement fin des extrémités, mais le pouls est à 80, le corps thyroïde est petit. Palpation abdominale, toucher rectal, toucher vaginal sont normaux.

-Sur le plan biologique, les résultats sont les suivants :
Hyperleucocytose modérée à 9.300 dont 73 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes augmentées à 440.000, vitesse de sédimentation à 68 mm à la 1ère heure.
Protéines totales à 71 g dont 48 % d'albumine, 10 % d'alpha 2 globulines, 21 % de gamma globulines, le rapport SA/SG étant inversé à 0,92.
L'immunoélectrophorèse ne montre qu'une élévation modérée des IgM et de l'alpha 2 céruléoplasmine.

Coproculture et parasitologie des selles sont négatives.
Calcémie et fer sérique sont normaux.
La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine sont négatives alors que cette malade a reçu le B C G il y a quelques années, de même que l'intradermo-réaction à 1/100.000 unités de candidine.

- Le bilan thyroïdien (cholestérol total à 2,20 g, réflexogramme achiléen à 240 milisecondes, test de HAMOLSAI et indice de thyroxine active) est normal, permettant d'éliminer une éventuelle hyperthyroïdie suspectée cliniquement. A noter, une fixation thyroïdienne basse avec P B I élevé en raison d'une saturation iodée, et une scintigraphie normale.

La rectoscopie révèle une muqueuse rouge par plaques, avec de très nombreux vaisseaux sur toute la surface.

L'examen histologique des 2 biopsies est le suivant : (Dr. JUSTRABO N° S 598) :

" Les 2 fragments de muqueuse colique sont le siège de remaniements inflammatoires subaigüs de type commun. Leur chorion oedématié est infiltré d'éléments lymphoplasmocytaires et comporte des glandes de LIEBERKUN non dystrophiques. Il est sous-tendu par une musculaire-muqueuse et une sous-muqueuse sans particularité. "

Le lavement baryté objective des lésions importantes au niveau du côlon transverse et de l'angle droit avec perte des haustrations, aspect dentelé des bords, relief muqueux très inhomogène. Côlon gauche et rectum paraissent normaux.

Le transit du grêle est assez long, avec une stagnation de la baryte dans les dernières anses iléales, mais il n' y a pas d'anomalie morphologique. La dernière anse iléale notamment est normale.

La coloscopie (Dr. VILLAND) a permis d'explorer le côlon jusqu'à la portion gauche du transverse. Au delà, la progression est impossible, malgrè une très bonne visibilité de la lumière.

A partir de 40 cm, on visualise quelques ulcérations , légèrement creusantes, plus ou moins régulières, de petites tailles (inférieures à 5 mm) ; la muqueuse qui les entoure est rouge vif, très congestive.

Il existe cependant des zones saines, en particulier entre 70 et 80 cm. Après l'angle gauche, l'atteinte paraît plus importante avec des ulcérations plus nombreuses. Cinq biopsies (très hémorragiques) sont réalisées au niveau des différentes zones ulcérées.

En conclusion, aspect inflammatoire du côlon à partir de 40 cm avec présence d'ulcérations multiples, laissant cependant quelques zones saines.

Le compte-rendu histologique des biopsies coliques est le suivant : (Pr. MICHIELS n° S 837)

" Trois des fragments correspondent à des lambeaux de muqueuse colique histologiquement normale ou à peine enflammée. Le quatrième fragment comporte une petite zone ulcérée reposant sur un granulome lymphohistioplasmocytaire non spécifique. Le cinquième fragment, beaucoup plus épais, comporte une muqueuse sensiblement normale, reposant sur une sous-muqueuse sclérosée remaniée par un infiltrat lymphocytaire dense prenant, par places, une disposition nodulaire. A noter l'absence de lésions folliculaires et épithélioïdes.

Conclusion : De tels remaniements sont insuffisants pour permettre d'affirmer le diagnostic de maladie de Crohn. Seule la présence d'un infiltrat lymphocytaire dense de la sous-muqueuse observée sur l'un des fragments peut constituer un argument en faveur de cette affection. "

Deux biopsies jéjunales sont effectuées (Dr. CARLI) dont l'histologie est la suivante (Dr. JUSTRABO N° S 1 046) :

- la 1ère biopsie a porté sur une muqueuse intestinale de structure histologique normale. Celle-ci est faite de grandes villosités à l'axe oedématié tapissé par un revêtement cylindrique haut comportant quelques éléments caliciformes au niveau des cryptes. Aucun stigmate de malabsorption n'est aperçu.
- La 2ème biopsie jéjunale a été effectuée 30 minutes après l'injection d'une émulsion lipidique. La coloration par le Soudan III ne met pas en évidence de troubles de la réabsorption des lipides.

L'évolution clinique, les signes radiologiques et endoscopiques, l'élément d'orientation de l'histologie d'une des biopsies

coliques nous font soulever l'hypothèse d'une maladie de Crohn colique pure.

Un traitement associant Salazopyrine (8 comprimés par jour) et Aspirine (2 g parjour) a entraîné une régression des troubles du transit et des douleurs ; après 3 semaines de traitement, il ne persiste que 2 selles pâteuses par jour, la vitesse de sédimentation est tombée à 22 mm à la 1ère heure.

Pendant 2 mois, la malade va bien, le transit est normal, il n' y a pas de douleurs. Depuis 15 jours, reprise évolutive avec douleurs abdominales diffuses, à type de coliques, selles liquides au nombre de 8 à 10 par jour. L'examen clinique reste négatif. Intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine et à 1/10.000 de candidine sont négatives.

Nous entreprenons une B C G thérapie selon la technique de GEFFROY, le 4 Avril 1973.

En résumé :

Diarrhée avec douleurs abdominales évoluant depuis 1 an chez une jeune femme de 30 ans ayant des antécédents dépressifs. L'évolution clinique, les aspects radiologiques, coloscopiques ainsi que l'infiltrat lymphocytaire dense, parfois nodulaire de la sous-muqueuse visible sur une des biopsies coliques orientent vers une maladie de Crohn colique pure. Déficit de l'immunité cellulaire (cuti-réaction négative, intradermo à 1/10.000 unités de candidine négative).

Un traitement associant Salazopyrine et Aspirine a entraîné une évolution clinique favorable pendant 3 mois. Reprise évolutive. B C G thérapie en cours actuellement.

Observations	Appendicectomie	Douleurs abdomin.	Diarrhée	Fièvre	Amaigrissement	Masse palpable	Phénomènes subocclu.	Preuve Ana-path.	3. Radiol. Topograph.	Cutiréaction IDR	Intradermo Candidine
1 16 ans	+	+	+	+	3 à 4 kg		+	+	dernière anse. Caecum. Colon Droit	±	
2 20 ans	+	+	+	+	16 kg	+		+	dernière anse caecum colnn d. transverse	+	
3 73 ans		+	+ avec glaires, pus, sang		8 kg			+	anus rectum		
4 18 ans		+ tardives après 6 mois	+	+	15 kg		+	+	dernière anse colon anus	-	-
5 23 ans		+	+	+				+	dernière anse cæcum		
6 16 ans	+	+				+	+		dernière anse caecum colon D.	-	
7 26 ans		+	+	+	7 kg				dernière anse - transverse colon G.	+	-
8 23 ans		+	+	+	10 kg				angle D. transverse colon G.	+	
9 30 ans	+	+	+	+	7 kg			élément sans preuve formelle	angle D transverse	-	-

OBSERVATION	TRAITEMENT MEDICAL								TRAITEMENT CHIRURGICAL			
	Aspirine	Salazopyrine	Tranquillisants	Pansements	Corticoïde	Azathioprine	BCG	Résultats	Dérivat.	Résection	Récidive	Recul evol
1			+	+	+			Médiocre Ac. Dig des cort.	+ temporaire	+	+	10 ans
2	+	+				+		Très bon clin. et Radiol.				3 ans
3		+	+	+	+ en lavement			Moyen	+ définitiv.	+		3 ans
4		+	+		+ en lavement		+	Mauvais		+		2 ans
5										+		Décès après 3 ans évol.
6	+	+	+	+				Bon clin. Moyen radiol.				[illegible]
7	+	+					+	Très bon clin. et radiol.				5 ans
8	+	+						Très bon clin. et radiol.	+ temporaire		+	3 ans
9	+	+						Bon clin et radiol.				1 an

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE

Il nous a paru intéressant de rappeler les données anatomo-pathologiques fondamentales de la maladie de Crohn et surtout les notions anglo-saxones récentes (MORSON) (213), afin d'essayer de comprendre la signification des aspects histologiques et d'en déduire des hypothèses étiopathogéniques, notamment sur le plan immunologique.

Nous ferons cette étude macroscopique et histologique sous l'angle de l'approche immunitaire de cette affection.

C'est l'anatomo -pathologie qui réalise le lien le plus solide entre les différentes localisations : en effet, les aspects macroscopiques et microscopiques sont les mêmes à n'importe quel niveau du tractus digestif, de la bouche à l'anus.

De plus, l'histopathologie est dominée par le problème pratique du diagnostic différentiel avec la rectocolite ulcérohémorragique, surtout en cas de maladie de Crohn à localisation colique pure étendue.

I TOPOGRAPHIE DES LESIONS

A) Siège

La maladie de Crohn peut intéresser n'importe quelle partie du tractus digestif ; en effet, le grêle, notamment l'iléon terminal et le côlon sont les segments les plus fréquemment atteints, mais il existe des observations récentes de localisations buccale (DUDENEY) (79), (BISHOP) (24), oesophagienne (MADDEN) (194),(GELFAND) (110), (TURINA) (273), gastrique (VAN DER HOEDEN mentionne 18 maladies de Crohn gastriques en 1968 (277), DUPUY rapporte, en 1970, le 21ème cas de la littérature (80), l'atteinte gastrique étant pratiquement toujours associée à une atteinte iléale), duodénale (LAW) (170) (38 cas en 1968). La maladie de Crohn peut être aussi localisée initialement à l'appendice : EWEN (91) en rapporte 3 cas en 1971, avec pour deux d'entre eux, une extension secondaire au côlon ou au grêle.

Pour MORSON et COOKE (213), la répartition globale des localisations est la suivante :

- grêle seul : 66 % des cas, avec, dans la grande majorité, atteinte unique de la dernière anse iléale.

- grêle et côlon simultanément : 17 % des cas

- côlon seul : 17 % des cas ; les maladies de Crohn colique pures, connues depuis longtemps aux Etats-Unis, deviennent de plus en plus fréquentes ces dernières années en Europe, peut-être est-ce parce que cette maladie est maintenant mieux connue ?

Sur un total de 80 cas réunis en 10 ans, G. de la VAISSIERE (276) dénombre 40 atteintes coliques : 23 fois l'atteinte colique est associée à une iléite terminale, 12 fois le côlon seul est malade, 5 fois l'atteinte colique a fait suite à une résection pour iléite terminale.

B) Caractère segmentaire

Quel que soit le segment digestif atteint, il existe des caractères anatomiques communs à la maladie :

Elle réalise typiquement une atteinte segmentaire ; si plusieurs segments sont intéressés, notamment dans la localisation colique, ils sont séparés, en général, par des zones saines réalisant une atteinte plurisegmentaire.

Cela l'oppose à la rectocolite ulcérohémorragique au cours de laquelle les lésions coliques, quand elles existent, se font en continuité avec celles du rectum qui est pratiquement toujours atteint (95 % des cas).

Mais parfois la maladie atteint des segments très étendus du grêle, ou la totalité du côlon, ce qui pose alors des problèmes délicats de diagnostic différentiel avec la rectocolite ulcérohémorragique.

C) Propagation

Au cours de la maladie de Crohn, la propagation des lésions se fait classiquement en descendant, vers l'aval, par sauts successifs. En France, Madame PARTURIER-ALBOT (221) rapporte, en 1968, cependant une observation où la première localisation fut rectale et ce n'est qu'ultérieurement que le côlon fut atteint. En fait, depuis plusieurs années, notamment dans les pays anglo-saxons, on connaît de nombreuses observations de maladie de Crohn à localisation initiale ano-

rectale (LOCKHART-MUMMERY) (184). Au contraire, au cours de la recto-colite ulcérohémorragique, les lésions progressent habituellement en remontant, vers l'amont, du rectum vers le caecum ; s'il y a extension de la rectocolite à l'iléon, ce qui est rare, il y a toujours continuité entre l'atteinte caecale et iléale : c'est l'iléite ascendante de reflux ou backwash ileitis des Anglo-Saxons. Mais depuis quelques années, on connaît des colites ulcéreuses droites isolées.

Cette notion classique de propagation différente selon la maladie n'est donc pas absolue et ne saurait constituer, à elle seule, un critère diagnostic suffisant.

II ETUDE ANATOMIQUE DE LA FORME TYPIQUE EVOLUEE DE LA MALADIE DE CROHN

A) Sur le plan macroscopique,

On individualise quatre types généraux de lésions :

- l'épaississement avec rigidité et sclérolipomatose de la paroi et des mésos.
- l'hypertrophie des ganglions mésentériques.
- les rétrécissements de la lumière, plus ou moins longs, donnant l'aspect en " tuyau de pipe " au niveau du grêle.
- les ulcérations de la muqueuse, souvent serpigineuses et longitudinales, parfois fines et transversales, leur association aboutissant, en raison de l'oedème sous-jacent, à un morcellement de la muqueuse résiduelle : c'est l'aspect pavé en " cobble stones " des Anglo-Saxons, retrouvé dans 25 % des cas seulement (MORSON) (213), permettant, s'il est net, d'affirmer la maladie.

a) Au niveau de l'iléon

- A l'ouverture du ventre, la maladie se présente, le plus souvent, sous forme de sténose, unique ou multiple, réalisant l'aspect classique en " tuyau de pipe ". L'anse malade, tuméfiée et indurée, est soudée aux organes voisins par des adhérences qui parfois la dissimulent, la séreuse épaissie étant reliée fréquemment au péritoine pariétal par de petites cordes contenant un liquide très septique. (TURNBULL)

Le mésentère correspondant, rétracté, est parcouru par des tractus fibreux qui emprisonnent des lobules adipeux hypertrophiés au contact de l'anse, donnant l'aspect de sclérolipomatose mésentérique ; au sein de ce mésentère, on trouve de nombreux ganglions augmentés de volume. Cet ensemble réalise une sorte de gangue fibro-adipeuse qui correspond à la masse abdominale que l'on perçoit dans la fosse iliaque droite et qui donne, sur les clichés radiologiques, l'aspect isolé, fixé, rigide de l'anse atteinte. En disséquant les adhérences, on retrouve souvent d'étroites fistules au trajet tortueux.

Cette hypertrophie des ganglions, notion macroscopique fondamentale de la maladie de Crohn, plaide en faveur de l'intervention de phénomènes immunitaires. Par contre, dans la rectocolite ulcérohémorragique, l'hypertrophie ganglionnaire est beaucoup plus rare et plus discrète.

- A l'ouverture de la pièce, le maximum des lésions atteint la partie toute distale de l'iléon, segment intestinal que l'on sait être le plus riche en formations lymphoïdes.

La paroi est épaissie, rigide avec rétrécissement important de la lumière, différence fondamentale avec la rectocolite ulcérohémorragique remontant jusqu'à l'iléon (backwash ileitis), où l'iléon terminal a une lumière normale, ou même dilatée.

Au niveau de la muqueuse, il y a des ulcérations linéaires, étroites, entrecroisées, laissant entre elles des ilôts de muqueuse saine hypertrophique, réalisant le classique aspect pavé en " cobble stones ".

La formation fréquente de fistules, ce caractère sténosant et obstructif sont un des traits les plus caractéristiques de la maladie.

b) Au niveau du côlon et du rectum

On retrouve le même aspect lésionnel qui a été décrit en détail et de façon très précise par LOCKHART-MUMMERY et MORSON (182) avec - l'épaississement pariétal et mésocolique

- l'hypertrophie ganglionnaire mésocolique
- les rétrécissements de la lumière, variables dans leur importance selon les segments.
- les ulcérations muqueuses réalisant parfois un morcellement en galets, très évocateur, de la muqueuse résiduelle.
- L'inégale répartition des lésions avec présence pratiquement constante, sans transition, de plages de muqueuse saine, même dans les formes où l'atteinte est diffuse.

Mais exceptionnellement, l'aspect réalisé peut être différent avec une atteinte globale, une muqueuse totalement abrasée lorsque l'évolution de la maladie est très longue. Peut être, avec le temps, les lésions perdent-elles toute spécificité ? (GEFFROY) (109).

c) Au niveau de l'anus,

atteint dans 25 % des maladies de Crohn iléales, dans 75 % des maladies de Crohn coliques (MORSON) (214), les lésions élémentaires sont de trois types (CRISMER) (61) :
- ulcération qui peut être unique, assez creusante, et prendre le masque de la fissure habituelle, ou multiple.
- hypertrophie des nodules lymphoïdes qui apparaissent sous l'aspect d'un semis de condylomes autour de la marge anale : ils prouvent l'intervention de phénomènes immunitaires.
- sténose anale, vue à un stade plus avancé : les parois du canal sont indurées et fibreuses, le sphincter peut même être détruit provoquant une incontinence.

En outre, on rencontre fréquemment des fistules borgnes multiples dans la paroi ano-rectale, des abcès périrectaux et des fistules périanales. CROHN et YARNIS (66) ont dénombré 15 % de fistules ano-rectales sur une série de 542 maladies de Crohn, c'est dire la valeur de la biopsie systématique de toute lésion anale.

d) Au niveau de l'estomac (JOHNSON) (141), DUPUY (80)

La maladie se localise, le plus souvent, dans la région antrale, provoquant un épaississement et une raideur de la paroi, l'évolution se faisant vers la sténose ; la muqueuse présente parfois des

ulcérations délimitant des ilôts de muqueuse oedématiée.

e) L'appendice

peut être atteint isolément ou en même temps qu'une autre partie du tractus digestif, parfois à grande distance comme le rectum (LOCKHART-MUMMERY) (184), (MORSON) (214), (WANG) (286).

Cela explique la fréquence des maladies de Crohn iléales survenues quelques années après une appendicectomie (CROHN et YARNIS (66) retrouvent des lésions appendiculaires dans 25 % des iléites terminales opérées, mais très rarement des modifications spécifiques). Pour MORSON, l'atteinte appendiculaire est très fréquente, qu'il y ait une localisation iléale ou non.

f) Manifestations à distance du tube digestif

Elles peuvent être interprétées comme des signes systémiques de la maladie, témoignant alors d'un processus pathologique, non plus seulement intestinal, mais général, peut être d'ordre immunitaire.

- Des manifestations dermatologiques de la maladie de Crohn se rencontrent parfois (MAC CALLUM) (189) : les ulcérations extensives de la peau du périnée, les ulcérations de la peau autour des colostomies, iléostomies n'entrent pas dans ce cadre. De rares cas d'ulcérations, situées plus à distance, séparées par des intervalles de peau saine, notamment au niveau des plis sous-mammaires (observation de MAC CALLUM), de la paroi abdominale antérieure, ont été décrits. C'est évidemment la biopsie de ces lésions cutanées qui permettra le diagnostic.
- DYER (81) rapporte, en 1970, 4 cas de maladie de Crohn s'accompagnant de lésions cutanées de périartérite noueuse, siégeant sur les membres inférieurs, et s'accompagnant de polyarthrites, cédant avec le traitement de la maladie de Crohn. Les biopsies des lésions intestinales ne retrouvent pas ces aspects de périartérite noueuse.
- D'autres lésions cutanées ont été rapportées au cours de maladies de Crohn ; érythème noueux (VAN PATTER (280) le note dans 5 cas sur 600 malades), eczémas, psoriasis, pyodermite.

- Les manifestations hépatobiliaires sont rarement rapportées:
- CROHN et YARNIS (60), VAN PATTER (280), dans leurs imposantes séries, parlent peu de l'atteinte hépatique au cours de la maladie de Crohn.
- WARREN et SOMMERS (287), en 1948, retrouvent 2 cas d'hépatite granulomateuse.
- KLECKNER (150), en 1958, ne rapporte que 3 cas de stéatose sur 20 ponctions biopsies hépatiques.
- PALMER, en 1963 , remarque un antécédent d'ictère chez 6 % des 112 malades atteints d'entérite régionale ; 7 autopsies montrent 2 cirrhoses biliaires, 2 stéatoses, 1 amylose et 1 inflammation périportale.
- DORDAL (76), en 1967, pense qu'il n'y a pas de rapport entre l'évolution de l'atteinte hépatique et la maladie de Crohn.
- EADE (83), en 1971, trouve une atteinte hépatique chez 70 % des 21 maladies de Crohn qu'il a étudiées et note 10 % d'amylose, 15 % de lésions granulomateuses.
- Un de nos malades (observation n° 4) est atteint d'une stéatose intense micro et macro-vésiculaire à topographie périportale.

- Les manifestations oculaires sont extrêmement rares.
- HILLEMAND (130), dans une revue générale sur la maladie de Crohn, en 1969, signale des conjonctivites, une kératoconjonctivite phlycténulaire, une iritis, une uveite, une iridocyclite dont la signification reste imprécise.

- Les manifestations articulaires, comme dans d'autres affections inflammatoires intestinales, ne sont pas rares au cours de la maladie de Crohn. Dans la plupart des cas, les modifications de la synoviale sont de type inflammatoire non spécifique. LINSTROM (Bibl. Compl. 1) rapporte récemment, en 1972, un cas de synovite de la cheville chez un homme de 22 ans, où la biopsie révèle une histologie spécifique de la maladie de Crohn, ce qui semble prouver les manifestations systémiques de cette affection.

Toutes ces données macroscopiques trouvent leur intérêt principal en coloscopie, rectoscopie ou anuscopie. Les lésions seront précisées par les études histologiques de biopsies suffisamment profondes.

Au dernier Congrès Européen d'Endoscopie Digestive, FOX (103) a insisté sur les données coloscopiques. Le côlon atteint, rigide, se redressé et donne une bonne visibilité en tunnel, la progression du coloscope étant souvent facile. L'aspect général est fait de groupes de petits ulcères gris à bords rouges, séparés entre eux par des segments de muqueuse normale. Quand la maladie évolue, les ulcères s'allongent, donnant ensuite naissance aux fissures. Il n' y a pas de saignement au contact, signe différentiel fondamental par rapport à la rectocolite ulcérohémorragique, les biopsies sont peu hémorragiques.

Un de nos malades (observation n° 7) a subi cet examen qui a montré :

- au niveau du rectum, une muqueuse fragile, congestive avec des exsudats membraneux répartis par plaques.
- au niveau du sigmoïde, des lésions semblables mais plus marquées : exsudats nombreux, muqueuse très rouge, petites ulcérations ovalaires fréquentes vers 40-45 cm où la lumière prend l'aspect d'un tunnel aux parois cartonnées.

B) Aspects microscopiques optiques

Nous ne séparerons pas les localisations coliques, iléales ou autres qui apparaissent très superposables : on retrouve, en effet, la même unité lésionnelle sur le plan histologique.

a) Les aspects histologiques les plus caractéristiques

sont représentés par les follicules giganto-cellulaires et les fissures.

- les follicules giganto-cellulaires

encore appelés granulome épithélioïde ou réaction sarcoïde sont constitués par des cellules épithélioïdes allongées ou étoilées au sein desquelles s'individualisent des cellules géantes très éosinophiles,

avec parfois corps de SCHAUMANN, aux nombreux noyaux disposés en couronne à la périphérie du cytoplasme. Ces aspects ne sont évidemment pas spécifiques et se rencontrent dans de nombreuses maladies (tuberculose, sarcoïdose, bérylliose, schistosomiase notamment) ; mais à la différence des lésions tuberculeuses, ces formations ne se caséifient jamais et ne renferment pas de bacilles acido-alcoolo-résistants.

Cette réaction granulomateuse folliculaire et épithélioïde se rencontre dans la paroi intestinale au niveau de la sous-muqueuse et de la séreuse, et dans les ganglions lymphatiques régionaux.

Si le granulome ganglionnaire existe (environ 1/4 des cas), il se retrouve aussi dans la paroi intestinale. D'où la nécessité de confier la pièce opératoire en entier à l'anatomopathologiste.

Sur 150 maladies de Crohn observées à l'Hôpital Saint M ark de Londres, MORSON (213) retrouve cette réaction épithélioïde dans 75 % des cas.

A ce sujet, il faut rappeler que cette réaction est parfois discrète et peut échapper à l'examen s'il n'a pas été pratiqué de nombreuses coupes.

- les fissures

Elles représentent le deuxième aspect caractéristique et constituent un argument topographique lésionnel très important. Ces fissures ou " sinus microscopiques " partent de la surface de la muqueuse ulcérée vers la profondeur de la paroi intestinale, et parfois au delà dans les tissus péri-intestinaux, provoquant des abcès intra, puis extra-muraux, puis les fistules.

Ce sont des traînées inflammatoires linéaires, en coup d'ongle, contenant souvent des polynucléaires entourés d'un infiltrat polymorphe.

Elles sont présentes dans 25 % des cas et ne se rencontrent pas dans les autres affections inflammatoires du tube digestif.

Elles prennent toute leur valeur pour le diagnostic histologique de la maladie en l'absence de réaction épithélioïde.

b) D'autres signes peuvent faire évoquer, à côté de ces lésions caractéristiques, la maladie de Crohn préférentiellement à d'autres iléocolites.

- les infiltrats inflammatoires lymphoïdes envahissant tous les plans de la sous-muqueuse à la séreuse sont très utiles pour le diagnostic.

- l'atteinte primitive de la sous-muqueuse, avec élargissement de celle-ci, par oedème et infiltration inflammatoire, est caractéristique : l'infiltrat est constitué de follicules lymphoïdes avec leur centre clair souvent à proximité d'artères, veines ou lymphatiques et de plasmocytes en nombre variable, avec lymphangiectasies fréquentes. Cette réaction lymphoïde et l'épaississement de la sous-muqueuse constituent un des éléments essentiels du diagnostic.

L'inflammation de la maladie de Crohn est donc surtout transmurale, d'où le terme anglo-saxon de " transmural colitis " pour désigner la localisation colique de la maladie. Une affection atteignant purement ou de façon prédominante la muqueuse ne peut être considérée comme une maladie de Crohn.

La réaction épithélioïde et folliculaire, l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire sont donc les lésions intestinales fondamentales de la maladie de Crohn.

Elles constituent une réaction cellulaire productive témoignant sans doute d'un processus immunitaire.

Au niveau des ganglions, tissu où se déroulent les réactions immunitaires, ces mêmes lésions d'hyperplasie folliculaire majeure et parfois épithélioïde se retrouvent, confirmant le rôle des phénomènes immunitaires dans la génèse de cette affection.

Ces lésions histologiques évocatrices doivent être parfaitement connues et toujours recherchées avec un soin minutieux afin de résoudre le problème pratique essentiel du diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique.

En effet, dans certains cas, et même assez souvent, le tableau histologique n'est pas aussi schématique ; c'est notamment le cas des lésions très évoluées, sur de nombreuses années, où le diagnostic peut être difficile, voire impossible, entre la maladie de Crohn et la recto-colite ulcérohémorragique.

C'est dire l'importance que prennent tous les signes histologiques pour étayer un diagnostic, notamment la présence de fissures (MORSON) (213) ; elles sont parfois très marquées et facilement identifiables; dans d'autres cas, elles sont assez rares, difficiles à trouver si l'on n'examine pas un nombre important de coupes.

Tous ces aspects, plus ou moins évocateurs, correspondent aux poussées aigües de la maladie, mais on connaît l'existence d'aspects cicatriciels beaucoup moins spécifiques et, depuis peu, la possibilité d'une réépithélialisation des lésions ulcérées étendues. (GEFFROY et Coll.) (107) : l'oedème et l'infiltration inflammatoire disparaissent, laissant place à un tissu fibreux ; il y a hyalinisation et atrophie du granulome, comme dans la tuberculose et la sarcoïdose, mais sans caséification.

Ainsi, à l'heure actuelle, même pour des anatomopathologistes entraînés, il reste des inflammations du grêle ou du côlon inclassables, même pièces opératoires en main : " Il est préférable de reconnaître notre impuissance pour en préciser la nature. " (MORSON). Ces " colites inclassables " représentent environ 5 % des cas.

C) Les études au microscope électronique

sont actuellement encore rares.

- CURRAN et CREAMER (69) étudient, en 1963, sur le plan ultra-structural, 19 malabsorptions dont 2 maladies de Crohn à partir de biopsies du grêle et concluent à l'importance des modifications histologiques pariétales dont la pathogénie ne peut être élucidée par le microscope simple.

- G. ALBOT, en 197 0, (4) pense, d'après ses études ultramicroscopiques, que les cellules épithélioïdes et géantes, dérivant des cellules réticulaires, ne sont pas des cellules en voie de dégenerescence mais au

contraire des cellules actives " dont l'aspect traduit un double processus d'endocytose et de digestion intracellulaire intense. "

- Plus récemment, ALUWIHARE (7), en 1971, rapporte 10 maladies de Crohn coliques ou rectales dont 4 ont le granulome typique, et 6 rectocolites ulcérohémorragiques.

Les coupes sont obtenues à partir de biopsies sous sigmoïdoscopie ou de pièces d'intervention.

Près des ulcérations, il y a un oedème intercellulaire important, mais les cellules épithéliales elles-mêmes sont strictement normales, ce qui n'est pas le cas dans la rectocolite ulcérohémorragique.

La lamina propria est souvent infiltrée de lymphocytes et plasmocytes en grand nombre.

Les cellules épithélioïdes et géantes, proches des bords du granulome ont un réticulum endoplasmique plus grossier ; celles qui sont au centre ont des vacuoles marquées, correspondant à des stocks protéiques. Toutes ces cellules possèdent de nombreuses mitochondries avec un appareil de Golgi développé. Lymphocytes et cellules épithélioïdes sont intimement mêlés : l'activité de ces dernières semblerait être dirigée vers la synthèse et le stockage des protéines et non vers la phagocytose.

14 % des lymphocytes ont une structure nucléaire en rosette (alors qu'il n' y en a que 5 % dans un côlon normal ou dans la rectocolite ulcérohémorragique), avec un nucléole proéminent, suggérant un début de transformation.

Dans la maladie de Crohn, il y a une plus grande proportion de lymphocytes se transformant en plasmocytes que dans la rectocolite ulcérohémorragique et l'on connaît la fonction capitale de sécrétion des anticorps des plasmocytes.

En résumé, sur le plan ultrastructural, la maladie de Crohn n'est pas une maladie des cellules épithéliales.

C'est l'étude des lymphocytes du granulome qui est la plus intéressante : leur nucléole proéminent, leur association avec les cellules épithélioïdes, dont l'aspect suggère une synthèse protéique, peuvent

évoquer une action des agents étiologiques au niveau des lymphocytes eux-mêmes. L'intervention de processus immunologiques dans la maladie de Crohn est prouvée par les données ultrastructurales.

Les systèmes immunologiques du tube digestif de certains sujets réagiraient de telle façon qu'ils développeraient une maladie de Crohn, avec ou sans granulome.

III ETUDE ANATOMIQUE DES FORMES DE DEBUT DE LA MALADIE DE CROHN

L'évolution anatomique de cette affection passe, en effet, par un stade aigü, puis chronique avec poussées aigües. Cette notion de stade aigü est très difficile à définir, étant donné l'absence de spécificité des lésions initiales de la maladie de Crohn, ce qui explique une variation de fréquence de 3 à 70 % des cas aigüs selon les statistiques des différents auteurs.

Ces formes aigües initiales, au niveau de l'iléon terminal, réalisent le tableau peu caractéristique macroscopique et microscopique des adénolymphites mésentériques aigües communes.

Rien sur le plan histologique ne permet de différentier une première poussée aigüe de maladie de Crohn des autres adénolymphites mésentériques d'étiologies diverses (pasteurelloses, bacille de Malassez et Vignal, virus A P C notamment).

Macroscopiquement, il existe une ou plusieurs adénopathies mésentériques, avec, en regard, un segment iléal augmenté de volume, oedématié, parfois ecchymotique : à la coupe, sa muqueuse est tapissée d'amas lymphoïdes turgescents, correspondant aux plaques de PEYER hypertrophiées.

L'histologie de la paroi révèle une hyperplasie lymphoïde marquée avec oedème au niveau de la muqueuse et surtout de la sous-muqueuse nettement élargie. L'examen du ganglion montre une hyperplasie non spécifique du tissu lymphoïde et réticulaire avec une congestion vasculaire intense.

En cas d'atteinte initiale colique, le tableau est celui des colites aigües non spécifiques.

Dès ce stade non spécifique, l'atteinte du tissu lymphoïde prouve l'intervention de phénomènes immunitaires.

Grâce à certaines observations privilégiées, l'histogenèse des lésions a pu être précisée. CROHN (68), notamment, a défini les éléments d'orientation lorsque la maladie commence à évoluer, grâce à une 2ème laparotomie 9 jours après la première.

Macroscopiquement, à distance des zones atteintes de manière évidente, on peut retrouver de très petites fissures ou ulcérations plus ou moins hémorragiques, aphtoïdes ; ces lésions minimes nécessitent, pour être vues par l'endoscopiste, une très bonne préparation du côlon.

De telles atteintes sont également retrouvées sur les tranches de résection segmentaire insuffisante car ne passant pas en zone saine, d'où l'explication de certaines rechutes.

Sur le plan histologique, l'infiltrat inflammatoire atteint la muqueuse et surtout la sous-muqueuse avec de nombreux leucocytes, plasmocytes, lymphocytes et cellules réticuloendothéliales. Les ganglions régionaux sont, eux aussi, envahis par ce même infiltrat.

MEADOWS et BATSAKIS (200) confirment ces données en insistant sur l'oedème avec hyperhémie et lymphangiectasies de la sous-muqueuse.

Les lymphatiques dilatés par obstruction, l'hyperplasie du tissu lymphoïde avec infiltrat inflammatoire surtout sous-muqueux, provoquent l'élargissement de la sous-muqueuse, signe assez évocateur de la maladie.

Les follicules lymphoïdes et les plaques de PEYER hypertrophiées provoqueraient l'ulcération (RAPPAPORT) (231). En effet, l'histologie des ulcèrations aphtoïdes montre que ce sont des follicules lymphoïdes élargis avec ulcération de l'épithélium sus-jacent. Il y a accumulation focale de lymphocytes à la base de la muqueuse, puis destruction de l'épithélium tubulaire.

Ces notions histologiques précoces sont intéressantes à considérer dans le cadre de la recherche étiopathogénique de cette affection, notamment dans l'hypothèse d'un désordre du tissu lymphoïde du tractus gastro-intestinal.

IV MALADIE DE CROHN ET CANCER

Si la cancérisation de la rectocolite ulcérohémorragique est chose connue et fréquente, beaucoup moins nombreux sont les travaux consacrés à l'association d'une maladie de Crohn et d'un cancer intestinal, à tel point que cette affection n'est pas considérée classiquement comme " un état pré-cancéreux ".

Notée par WARREN en 1948 pour la première fois, cette association est rapportée, à l'heure actuelle, une quarantaine de fois dans la littérature.

- les cancers iléaux sont exceptionnels dans la maladie de Crohn : MOUCHET et GUIVARCH (215), en 1968, rapportent l'observation de GINSBURG qui signale un carcinome du grêle associé à une entérite régionale : il s'agit pratiquement toujours d'un adénocarcinome. (24 cas retrouvés par CANTWELL (41) 1 cas par GOLDMAN (115) en 1970). VILOTTE (282) rapporte, en 1969, une observation unique de maladie de Crohn associée à un carcinoïde du grêle.

- les cancers coliques, associés à une maladie de Crohn iléale, sont très rares, mais non exceptionnels. MOUCHET (215) en rapporte une observation au niveau du transverse droit.

- les cancers coliques au cours des maladies de Crohn coliques seraient plus fréquents : 3 à 5 % pour ATWELL (12), 3 % pour HILLEMAND (130). Statistiquement, il n' y a pas de différence significative entre la fréquence des cancers intestinaux chez les sujets normaux et chez les patients atteints de maladie de Crohn, alors qu'elle est beaucoup plus élevée chez les sujets atteints de rectocolite ulcérohémorragique .

Globalement, VAN PATTER rapporte 1 cancer intestinal sur 1.222 cas, CROHN 2 sur 291 cas, SHEIL 2 sur 280 cas, TURNBULL 2 sur 438 cas.

Ce risque de transformation maligne est donc pratiquement inexistant au cours de la maladie de Crohn.

Ces faits permettent de soulever une hypothèse : la réaction cellulaire immunitaire permanente de la maladie de Crohn serait-elle un moyen de défense non spécifique vis à vis de l'agression cancéreuse ? Cette réaction cellulaire pourrait avoir le même effet bénéfique de stimulation non spécifique de l'immunité que le B C G qui est utilisé dans la thérapeutique immunitaire contre le cancer.

V ETUDE DE NOS 9 OBSERVATIONS PERSONNELLES

1) Le diagnostic histologique n'est établi que dans 5 cas (observations 1 à 5).

- Dans 4 cas parmi ces 5, ce diagnostic n'est porté que sur les pièces d'exérèse (observations n° 1, 2, 4, 5) : 2 hémicolectomies droites (observations 1 et 5), 1 colectomie totale avec résection iléale (observation 4), 1 ganglion prélevé lors d'une appendicectomie (observation 2).
- Une fois seulement (observation n° 3), l'examen de biopsies rectales a permis d'affirmer la maladie de Crohn : il est vrai que, dans ce cas, la localisation de l'affection est ano-rectale.

2) Dans 1 cas (observation n° 9), l'histologie d'une des 5 biopsies coliques pratiquées sous coloscopie oriente vers une maladie de Crohn sans qu'il soit possible de l'affirmer:

" Le 5ème fragment, beaucoup plus épais, comporte une muqueuse sensiblement normale reposant sur une sous-muqueuse sclérosée remaniée par un infiltrat lymphocytaire dense, prenant par places une disposition nodulaire. A noter l'absence de lésions folliculaires et épithélioïdes. " (Pr. MICHIELS)

3) Dans 2 cas, l'analyse de fragments prélevés au cours d'une laparotomie est négative.

- Au cours de l'observation n° 6, l'histologie de l'appendice et d'un ganglion prélevé ne montre que des lésions inflammatoires non spécifiques. Il n'est pas pratiqué de biopsie rectale dans cette forme à localisation iléocolique droite pure.

- Dans l'observation n° 9 à localisation colique pure, l'histologie d'un fragment colique gauche prélevé est là aussi négative avec des signes inflammatoires non spécifiques.

4) Dans l'observation n° 7 enfin, à localisation iléocolique, les biopsies rectales et coliques (faites sous coloscopie au niveau des lésions les plus intenses) n'objectivent que des remaniements inflammatoires non spécifiques.

VI CONCLUSIONS

1) La réaction épithélioïde et l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire, retrouvés aussi bien dans la paroi intestinale pathologique que dans les ganglions atteints au cours de la maladie de Crohn chronique typique, témoignent d'une réaction immunitaire tissulaire. Les données ultrastructurales de la phase chronique, les aspects histologiques des lésions précoces confirment l'intervention de phénomènes immunitaires au cours de cette affection.

2) Mais ce diagnostic histologique reste souvent difficile en raison de l'absence fréquente de lésions très évocatrices, en raison de lésions trop évoluées et compliquées effaçant tout élément d'orientation, en raison de biopsies trop superficielles : il est, en effet, indispensable que le lambeau prélevé intéresse la sous-muqueuse pour qu'un diagnostic puisse être porté ; il faut biopsier préférentiellement sur une zone de muqueuse boursouflée, puisque cette surélévation correspond à la réaction épithélioïde de la sous-muqueuse. Si les résultats sont négatifs, il faut savoir les répéter tous les 3 à 6 mois.

Mais même pour des anatomopathologistes entraînés, pièces d'exérèse en main, il persiste 5 % de cas inclassables. (MORSON).

C H A P I T R E D E U X I E M E

F A C T E U R S E T I O L O G I Q U E S

I AGE

1) La maladie de Crohn touche plus particulièrement l'adulte jeune.

En effet, dans toutes les statistiques anglo-saxones, l'âge du début des symptômes se situe, le plus souvent, entre 20 et 30 ans : pic important entre 20 et 30 ans, pic plus faible entre 40 et 45 ans sur les courbes de fréquence publiées par KRAUSE, en Suède, en 1970 (159), par KYLE, en Ecosse, en 1971 (166).

2) Les adolescents, situés entre 10 et 20 ans, représentent 10 à 20 % des cas selon les statistiques (10 % pour la Mayo Clinic, 17 % pour FAHRLÄNDER (92).

D'après RUBIN (239), VAN HEERDEN (278), 15 % des adultes présentant une entérite régionale avaient déjà des symptômes pendant l'adolescence.

WINKELMAN (296) rapporte, en 1967, 61 cas d'entérite régionale chez des adolescents de 10 à 20 ans, mais cette étude ne fait pas la différence entre entérite régionale aigüe et entérite chronique.

Bien que ces symptômes soient semblables à ceux des adultes, le diagnostic n'est souvent pas fait : on évoque souvent une appendicite atypique.

3) Comme chez l'adulte, on peut observer, chez l'enfant, une atteinte principale ou exclusive du jéjunum, du côlon (CRISPIN) (63) : il faut donc penser à la maladie de Crohn chaque fois qu'on découvre une maladie inflammatoire du côlon chez l'enfant ; son pronostic paraît alors réservé. (KORELITZ (154) rapporte 25 atteintes coliques chez l'enfant ; 17 ont été opérés 71 fois). A la Mayo Clinic, VAN HEERDEN (278) a opéré 45 fois 29 enfants avec atteinte colique, avec une mortalité de 11 %.

Les cas avant 10 ans sont très rares (moins d'1 % des statistiques

Dans toute la littérature, on ne relève qu'une douzaine de cas chez des nourissons de moins d'un an.

4) Mais l'âge de l'atteinte initiale semble varier en fonction de la localisation de la maladie.

- En cas d'iléite terminale, la maladie débute, dans 90 % des cas, entre 20 et 30 ans. (KYLE) (166). Dans 3 à 10 % des cas seulement (VAN PATTER) (280), la première poussée a lieu après 50 ans.

- En cas d'atteinte colique initiale, au contraire, FAHRLÄNDER (92) retrouve 30 % de malades âgés de plus de 50 ans. KYLE (166) rapporte parmi les sujets de 70 à 80 ans 50 % de localisations coliques de maladie de Crohn. Cette localisation colique préférentielle au sujet âgé serait dûe, selon MARTSON (196), à des troubles vasculaires surajoutés.

En résumé et en général, la localisation iléale se voit chez le jeune, l'atteinte colique chez le malade âgé.

L'âge moyen de nos malades est de 27 ans.

II SEXE

Il existe une prédominance masculine modérée.

VAN PATTER (280), sur 500 cas, retrouve 55,7 % d'hommes, CROHN arrive à 65 % ; par contre, KYLE (164), sur 166 cas, rapporte une majorité de femmes (63 %), qui représentent, d'ailleurs, les 2/3 des localisations coliques et dont l'âge de l'atteinte initiale est, dans la moitié des cas, supérieur à 50 ans ; de plus, les hommes auraient la première poussée évolutive un peu plus jeunes que les femmes.

On observe une proportion nettement inverse dans la rectocolite ulcérohémorragique.

Dans notre série, il y a 6 hommes et 3 femmes.

III RACE

La plupart des statistiques démontrent une prédominance de la maladie chez les Juifs (ACHESON) (1), fait qu'on retrouve d'ailleurs pour la rectocolite ulcérohémorragique.

Parmi nos 9 cas personnels, il y a un Juif (observation n° 1)

La maladie de Crohn n'atteint pratiquement que les sujets de race blanche : chez les Noirs des Etats-Unis, cette affection est très rare. La rectocolite ulcérohémorragique ne se voit, de même, que très rarement chez les sujets de race noire.

Enfin, il n'y a aucune différence significative de fréquence entre les groupes sanguins (KYLE) (166) des patients atteints de maladie de Crohn.

IV REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE

1) La diffusion de la maladie est très inégale selon les régions et les pays :

Fréquente aux Etats-Unis et dans les pays du Nord de l'Europe (Belgique, Angleterre, Pays Scandinaves notamment), la maladie de Crohn est pratiquement inconnue dans les pays méditerranéens et l'Europe Centrale.

D'après la plupart des statistiques (anglo-saxones, américaines notamment), la répartition de la localisation de l'atteinte initiale de la maladie s'établit ainsi :

- dans 50 % des cas, le grêle seul est pathologique.
- dans 30 % des cas, le grêle et le côlon sont pathologiques.
- dans 20 % des cas, le côlon seul est lésé.

Au Japon, parmi 548 cas retrouvés par YAMASE (300), sur une période de quinze ans, la répartition des âges est la même que dans le reste du monde, mais la fréquence des iléites aigües est plus grande. (70 % des cas).

En France, cette maladie est assez rare et s'observe surtout dans le Nord ; elle semble cependant de fréquence croissante ces dernières années, ce qui est peut être en rapport avec une meilleure connaissance de cette affection, notamment de ses formes coliques pures. (EDELMANN) (84), (LOYGUE)

2) De nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées :

- MONK et Coll. (211) ont publié, en 1966, d'intéressantes statistiques portant sur 100.000 étudiants en Norvège, à Oxford et à Baltimore. Ils concluent que sur 100.000 étudiants, il y a chaque année :
  - en Norvège : 0,25 maladies de Crohn
  - à Oxford : 0,8 maladies de Crohn (la rectocolite ulcérohémorragique étant 7 fois plus fréquente).
  - à Baltimore : 1,35 maladies de Crohn.
- KYLE et BLAIR (166) rapportent, en Ecosse, 1,3 nouveaux cas par an pour 100.000 habitants, avec une atteinte nettement plus fréquente en

ville qu'à la campagne, ce dernier fait n'étant pas retrouvé par la plupart des auteurs ; de plus, selon les mêmes auteurs, les cadres seraient plus touchés que les travailleurs manuels.

- FAHRLÄNDER (92), à Bâle, relève 2,6 cas par an pour 100.000 habitants (entre 1967 et 1969), avec une maladie de Crohn pour 5,6 rectocolites ulcérohémorragiques.
- On retrouve cette même répartition de 2,6 cas par an pour 100.000 habitants en Suède (KRAUSE) (159), pays où aucune différence significative n'est retrouvée entre le milieu rural et le milieu urbain. (Cela représente 300 à 400 nouveaux cas par an en Suède.)
- GEFFROY (109), à Rouen, retrouve, de même , une incidence de 1,7 cas par an pour 100.000 habitants.

La courbe de fréquence géographique de la maladie de Crohn recouvre à peu près celle de la rectocolite ulcérohémorragique : ces 2 affections se retrouvent dans les mêmes pays, la rectocolite ulcérohémorragique étant de 5 à 8 fois plus fréquente.

V INCIDENCE FAMILIALE DE LA MALADIE

La constatation d'une tendance familiale de l'affection n'est pas exceptionnelle, semblant ainsi démontrer l'intervention de facteurs génétiques.

1) Elle a été étudiée par CROHN lui même (66) qui retrouve 20 cas familiaux sur 800 (2,5 %), par KIRSNER et SPENCER (149) qui dénombrent 20 cas familiaux sur 185 (10,5 %) ; LENNARD-JONES (174), en 1968, rapporte parmi 185 entérites régionales une incidence familiale de 4 à 6 % (entre frères et soeurs, parents et enfants surtout) ; pour ALMY et SHERLOCK (6), la combinaison parent-enfant est la plus fréquente. GILBERT et SARNOR (112) retrouvent, au Canada, une incidence familiale de 4 % sur 98 malades.

L'incidence familiale de la maladie de Crohn au 1er degrè de parenté est donc basse (autour de 1 %) mais supérieure à la chance statistique du hasard.

2) De plus, des maladies de Crohn atteignant simultanément et d'une manière presque superposable des jumeaux univitellins ont été rapportées.

- CRISMER, DREZE, et DODINVAL (59) ont publié, en 1963, une observation de deux frères jumeaux univitellins opérés pour maladie de Crohn à un an d'intervalle.
- FREISZ, HAEMMERLI et KARTAGENER (104) ont, de même,observé une iléite régionale survenue respectivement à 59 et 63 ans chez des soeurs jumelles univitellines.
- HISLOP et GRANT (132), reprenant la littérature en 1969, publièrent le cinquième exemple de maladie de Crohn chez deux jumeaux univitellins. Ils soulignèrent le parallélisme entre le début de la maladie, le lieu d'atteinte initiale, l'évolution et le traitement nécessaire ; cette différence d'âge de l'atteinte initiale entre deux jumeaux est, au maximum, de 4 ans, et le plus souvent de quelques mois.
- Mais ALMY et SHERLOCK (6) citent un exemple de jumeaux univitellins où seul l'un des deux était malade.

3) Il est aussi important de signaler l'association dans la même famille de maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique ; la fréquence de cette association est supérieure à la chance statistique du hasard.

a) Données de la littérature

- SHERLOCK, BELL, STEINBERG et ALMY (246) étudient une famille dont cinq membres avaient une iléite régionale et deux une rectocolite ulcérohémorragique.

Pour 52 familles à maladies de Crohn multiples, ces mêmes auteurs en trouvent 14 associant maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique, les cas familiaux concernant surtout la même lignée (21 cas) ou la séquence parent-enfant (16 cas.)

Ils concluent à une transmission sur le mode autosomique dominant avec gène de pénétrance incomplète ou réduite, ou à l'action combinée de plusieurs gènes sur différents loci.

- KIRSNER et SPENCER (149) étudient de même 1 339 malades ayant soit une maladie de Crohn, soit une rectocolite ulcérohémorragique.

Sur 185 malades atteints de maladie de Crohn, 11 % avaient une incidence familiale parmi lesquels on retrouvait 13 maladies de Crohn, 9 rectocolites ulcérohémorragiques.

- KRAUSE (159) retrouve dans une même famille une maladie de Crohn et une rectocolite ulcérohémorragique.

- MONGES (209) rapporte, de même, en 1968, trois observations familiales de maladie de Crohn et de rectocolite ulcérohémorragique.

- ATWELL (12) publie, en 1965, sur 212 maladies de Crohn, 3 rectocolites ulcérohémorragiques et 3 maladies de Crohn au premier degrè de parenté.

Maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique sont de même souvent associées à une spondylarthrite ankylosante (ALMY) (6), ACHESON (2), MAC BRIDE (187) : dans les ascendants ou les descendants d'une maladie de Crohn, on retrouve souvent une spondylarthrite ankylosante.

L'association avec une affection allergique est rapportée par BINDER (23) et HAMMER (145) qui retrouvent un eczéma, un coryza, une polyarthrite chez 45 maladies de Crohn et chez 242 rectocolites ulcérohémorragiques.

b) Essai d'interprétation :

Il existe une analogie familiale entre maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique : si un parent est malade, c'est plus souvent la mère que le père (MAC CONNELL) (191) ; mais si ce sont deux maladies plus volontiers transmises par les femmes, cela ne signifie pas qu'elles sont liées à un facteur dépendant du chromosome X, car des facteurs d'environnement (intra-utérins, par exemple) peuvent intervenir.

Cette fréquente association de ces deux maladies, au sein de mêmes familles, semble être un argument pour une parenté étiologique génétique entre maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique : une famille atteinte d'une des deux maladies est, théoriquement, plus sujette à l'autre.

Les cas décrits chez des jumeaux univitellins, avec un parallélisme entre deux jumeaux, tant sur le plan de l'âge de l'atteinte initiale, de la localisation de la maladie, de l'évolution que de la conduite thérapeutique, permettent de suspecter hautement un mécanisme génétique pouvant être responsable du développement de la maladie dans certaines circonstances. l'influence polygénique est prouvée par l'association avec la rectocolite ulcérohémorragique et la spondylarthrite ankylosante.

Plusieurs gènes, de pénétrance variable, créeraient une prédisposition génétique qui, si elle est associée à plusieurs facteurs inconnus ambiants notamme nt, pourrait engendrer l'expression clinique de la maladie, ce qui permettrait d'expliquer, par exemple, la répartition géographique.

On peut, de même, concevoir l'influence de plusieurs gènes déterminant un génotype qui entraîne une susceptibilité ou une résistance aux facteurs d'environnement. En effet, la prédominance d'une affection, dont l'étiologie précise demeure inconnue, dans certaines régions géographiques, peut faire soulever deux hypothèses (LEVRAT) (178) :
- soit l'influence du milieu environnant, s'exerçant d'une manière chronique par le jeu de facteurs carentiels, nutritionnels, toxiques, climatiques et déclenchant ce syndrome clinique vers le début de l'age adulte.
- soit l'influence d'une prédisposition génétique plus ou moins pénétrante accompagnant certaines caractéristiques raciales et un milieu de population donné, cette prédisposition se révélant plus tard cliniquement sous l'influence d'un facteur déclenchant tout à fait commun.

Enfin MAC CONNELL (191) propose deux explications aux relations familiales entre maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique :
- Maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique peuvent être la même maladie avec les mêmes causes d'environnement : une grande concentration de gènes engendrerait, par exemple, une maladie de Crohn, et une faible concentration, une rectocolite ulcérohémorragique ; en effet, chez les parents d'un individu atteint de maladie de Crohn, la rectocolite ulcérohémorragique est aussi fréquente que la maladie de Crohn.

- Maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique auraient un nombre de gènes responsables en commun, mais leurs causes d'environnement seraient différentes. En effet, il existe des gènes communs puisque les deux maladies ont des rapports avec la spondylarthrite ankylosante.

Cela prouve, une fois encore, l'importance des facteurs génétiques et d'environnement. Et si une maladie a une base génétique, en fonction d'un héritage plurifacteriel, il est pratiquement certain qu'elle a une base immunologique, ce qui justifie les essais thérapeutiques actuels visant à modifier l'immunité.

Nous y reviendrons plus loin.

4) Enfin, WILLOUGHBY (293), en 1971, rapporte la 1ère observation associant sarcoïdose et maladie de Crohn chez 3 enfants sur 4 du même lit : 2 enfants développèrent une sarcoïdose, le 3ème une maladie de Crohn. Ces 2 maladies, ayant une parenté histologique avec leur granulome, permirent aux auteurs une étude privilégiée de l'immunité, notamment cellulaire. PADILLA (Bibl. Compl. 2), en 1972, publie un cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire chez un malade de 23 ans ayant subi, 7 ans auparavant, une résection iléale pour maladie de Crohn.

VI LES FACTEURS PSYCHIQUES

Il semble bien que ceux-ci ne jouent aucun rôle dans le déterminisme de la maladie, comme l'ont déjà signalé CROHN, VAN PATTER (280).

- FELDMAN et Coll. (97) publient, en 1967, une étude prospective de 19 malades, à Los Angeles, avec 2 populations témoins : 90 % des malades sont strictement normaux sur le plan psychiatrique. Ils ne retrouvent aucun élément psychique pouvant être incriminé dans le déterminisme de la maladie. La maladie de Crohn, pour cet auteur, n'est pas une maladie psychosomatique.
- WHYBROW et Coll (289), effectuant une étude rétrospective de 39 malades, aboutissent à peu près aux mêmes conclusions, encore qu'ils admettent la responsabilité de stress psychiques dans les rechutes de la maladie, dans 2/3 des cas.

Mais il est certain que la responsabilité de l'individu malade joue un grand rôle dans sa réponse au traitement médical ou chirurgical.

Aujourd'hui, pour la majorité des auteurs, les facteurs psychiques ne sont pas primordiaux dans la maladie de Crohn, notion contraire à celle généralement admise pour la rectocolite ulcérohémorragique, dans le déclenchement de laquelle l'incidence psychosomatique est reconnue.

CHAPITRE TROISIEME

THEORIES PATHOGENIQUES CLASSIQUES

Le déterminisme exact de la maladie de Crohn a donné lieu à de nombreuses hypothèses pathogéniques car l'étiologie précise de cette affection demeure inconnue.

I THEORIE TRAUMATIQUE

Elle fut soutenue autrefois par certains auteurs, en raison de l'association, très rare en fait, à un volvulus de la dernière anse grêle ou à une invagination chronique récidivante : on sait aujourd'hui que ces anomalies sont réactionnelles à la maladie elle-même.

CROHN lui même avait publié 6 observations semblant prouver l'existence d'un rapport entre un traumatisme abdominal et l'apparition soit de la maladie, soit d'une poussée évolutive.

Cette théorie est aujourd'hui totalement abandonnée.

II THEORIE ALLERGIQUE

Elle fut envisagée par d'autres auteurs, en raison de certaines analogies entre les entérites régionales allergiques et la maladie de Crohn.

CROHN lui même, en 1938, pensait que l'allergie alimentaire (notamment au lait de vache) était un facteur étiologique possible, puisqué celle-ci pouvait produire une réponse inflammatoire exsudative dans l'iléon des humains.

- Sur le plan anatomique, les entéropathies allergiques étudiées, en France, par FASSIO (95), MONGES (210), LEVRAT (179) se caractérisent par une atteinte intestinale très souvent segmentaire, au niveau de l'iléon terminal ; l'anse pathologique est très augmentée de volume, rose vif, avec épaississement considérable de la paroi ; le mésentère est soit normal, soit infiltré, mais les adénopathies sont rares.

L'aspect histologique est toujours identique, mais non spécifique : la sous-muqueuse est congestive, oedématiée, parfois infiltrée de cellules éosinophiles, caractères anatomiques, on l'a vu, qui peuvent se retrouver dans la maladie de Crohn.

- L'injection mésentérique de novocaïne et d'antihistaminiques accélère l'évolution favorable, au moins dans l'immédiat, dans l'entéropathie allergique et la maladie de Crohn.
- L'association maladie de Crohn-affection allergique est soulignée par BINDER (22), HAMMER (125), qui retrouvent un eczéma, un coryza ou des migraines chez 45 maladies de Crohn.
- Ces deux maladies sembleraient parfois être déclenchées par certains facteurs alimentaires communs, les oeufs et le lait notamment.

Des biopsies de grêle, avec études histoenzymologiques, ont permis de démontrer une diminution de 20 % environ de l'activité des enzymes intestinaux dans la maladie de Crohn (DAHLQUIST) (70), avec notamment une diminution de l'activité lactasique, surtout au cours d'une poussée évolutive : un régime riche en lait pourrait provoquer une diarrhée.

- Enfin, dans la rectocolite ulcérohémorragique, maladie très proche de la maladie de Crohn, de nombreux auteurs ont trouvé des taux élevés d'anticorps antiprotéines du lait (GRAY) (118), (TAYLOR) (264), (WRIGHT) (298). De plus, TAYLOR a retrouvé plus tard, en 1964, (265), d'autres anticorps contre d'autres protéines alimentaires dans cette maladie, mais pour lui, il ne semble pas y avoir d'augmentation significative.des anticorps contre les protéines alimentaires, y compris le lait, dans la maladie de Crohn.

Dans les iléopathies allergiques, les allergènes alimentaires sont très difficiles à dépister, sans doute parce que le facteur déclenchant est plus souvent un produit de la digestion qu'un aliment brut.

Malgrè ces faits, actuellement, cette théorie allergique, au sens strict, est écartée, mais il semble qu'une notion de terrain puisse intervenir dans le développement de cette maladie.

III THEORIE MECANIQUE

Une telle théorie, par absorption de particules, fut également proposée.

On sait, depuis longtemps, que certaines particules inertes de la lumière digestive peuvent passer dans le sang et la lymphe.

Les travaux récents de VOLKHEIMER (283) montrent que les particules inférieures à 50 microns de diamètre peuvent être absorbées et que celles-ci semblent pénétrer dans les tissus entre les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale.

Cette hypothèse pathogénique est émise en raison de l'analogie histologique du granulome de la maladie de Crohn et du granulome à corps étrangers ; cette réaction granulomateuse avec les cellules épithélioïdes, les histiocytes parfois les cellules géantes, se voit, en fait, dans toutes les formes d'agression.

On connaît de nombreuses observations de perforation digestive où des aliments sont passés dans la cavité péritonéale, provoquant une véritable réaction granulomateuse : ce sont surtout les aliments riches en cellulose (petits pois, lentilles...) qui entraînent une telle réponse histologique (MORSON) (214).

- En 1936, REICHERT et MATHES (232) produisent des lésions semblables à celles de la maladie de Crohn en injectant, après intraveineuse d'Escherichia Coli, de la silice cristallind dans les lymphatiques mésentériques et sous-séreux.

- En 1950, CHESS (49), en ajoutant à la nourriture d'animaux de la silice ou du talc, a pu créer une réponse inflammatoire de l'intestin avec formation du granulome.

La maladie semblerait donc dûe à des particules pénétrant dans la paroi intestinale à partir de la lumière.

Silice et talc développeraient d'importantes charges électriques de surface, ce qui faciliterait leur entrée dans les tissus. Ces substances inertes obstrueraient ensuite les canaux lymphatiques. Une hypothèse mécanique fut donc soulevée il y a quelques années : certains aliments, et notamment des farines américaines obtenues à partir de blés riches en gluten, traités avec des insecticides particuliers (la Belgique, où la maladie est relativement fréquente, achète sa farine aux Etats-Unis), certaines pâtes dentifrices utilisées trop fréquemment pourraient provoquer, chez l'homme, des lésions identiques à la maladie de Crohn.

Le rôle de l'alimentation serait important, par l'intermédiaire des quelques 10.000 substances synthétiques connues auxquelles est exposé le consommateur (CARTENSEN) (43). Chaque aliment contient, en moyenne, 0,7 % d'adjuvants qui ont pour but de le préserver, de l'améliorer.

Les adjuvants alimentaires chimiques, les médicaments,les insecticides utilisés pour traiter les végétaux pourraient être abosrbés et bloquer les lymphatiques.

Cela peut fournir une explication sur l'épidémiologie de cette maladie, très fréquente dans les pays de haut niveau de vie (Etats-Unis, Angleterre, Scandinavie) ayant un système de production et de distribution de la nourriture développé, avec de nombreux aliments synthétiques.

Dans les pays moins développés, utilisant une nourriture naturelle et fraîche, la maladie de Crohn est beaucoup plus rare. (KRAUSE (159).

WALDENSTROM, dans la discussion de l'exposé de CARTENSEN, se demande si la maladie de Crohn ne serait pas une sorte d'entéroconiose : la silice, ingérée dans les dentifrices, provoquerait la maladie de Crohn et, respirée, pourrait être responsable d'une silicose pulmonaire. Mais la réaction granulomateuse n'est pas spécifique et les études histologiques n'ont pas permis de retrouver de silice au niveau des coupes intestinales.

Enfin, les études très récentes en microscopie électronique, au stade initial de la maladie, n'ont pas montré d'obstruction lymphatique (MORSON) (213).

Cette théorie est, à l'heure actuelle, pratiquement abandonnée bien qu'elle comporte, certainement, des éléments intéressants.

IV THEORIE GANGLIONNAIRE

Elle fut soulevée par certains auteurs.

- Déjà en 1939, BLACKBURN, HADFIELD et HUNT (25) trouvent significatif que la maladie de Crohn affecte, le plus souvent, l'iléon terminal qui est le lieu d'élection du tissu muqueux lymphoïde, avec d'importants amas de follicules.

- De plus, l'incidence de la répartition de la maladie au niveau du tractus digestif, est parallèle à la distribution du système

lymphoïde. C'est peut-être pour cette raison que l'atteinte gastrique est très rare, que la localisation anale se voit parfois.

La rareté classique de l'atteinte appendiculaire plaide contre cette théorie ganglionnaire, mais il faut rappeler que MORSON considère cette localisation fréquente.

- BUSSON (39), en 1960, se base sur cette similitude de localisation des lésions avec le système lymphoïde digestif et sur les données histologiques précoces, notamment l'hyperplasie du tissu lymphoïde, pour émettre l'hypothèse suivante : " l'entérite folliculaire apparaît comme une atteinte élective du tissu lymphoïde, et qui plus est, comme une lésion projetée sur l'intestin de dehors en dedans, par un processus pathogène agissant à distance dans la zone mésentérique correspondante. "

Il s'appuie, en outre, sur les expériences de REILLY qui montre que l'injection de bacilles morts dans les ganglions mésentériques ou d'endotoxines au contact du sympathique déterminait des lésions intestinales segmentaires.

Il émet donc l'hypothèse que les lésions intestinales auraient leur point de départ dans les ganglions et les lymphatiques du mésentère, hypothèse en faveur de laquelle plaident aussi les travaux de LAURENCE (169) qui a étudié minutieusement l'anatomie et la physiologie du système lymphatique intestinal.

De là, le terme d'"adénopathie mère " pour exprimer le rôle primaire du ganglion dans la génèse des phénomènes pathologiques entéro-mésentériques.

De cette hypothèse pathogénique il découle, sur le plan pratique, pour BUSSON notamment, de faire systématiquement, à chaque fois que l'on découvre une adénite mésentérique aigüe à la laparotomie, des radiographies six mois et un an après, avec une étude soigneuse de la dernière anse iléale, afin de ne pas méconnaître un premier stade évolutif de la maladie.

- Ce sont les études histopathologiques des lésions initiales (HADFIELD (123), RAPPAPORT (231), MAC GOVERN (192), avec l'hyperplasie du tissu lymphoïde, l'oedème et l'obstruction des lymphatiques provoquant l'élargissement de la sous-muqueuse qui ont suggéré que les lésions primitives se situent dans les follicules lymphoïdes et les plaques de PEYER.

- Le caractère fissuraire de la maladie commence probablement au niveau des amas lymphoïdes (MORSON) (214), les ganglions régionaux sont souvent envahis par le granulome qui peut exister même dans les lésions très précoces, ce qui prouve qu'il n'est pas forcément le résultat d'un processus inflammatoire évolué.

MORSON, au dernier Congrès de Stockhölm déclare que les lésions les plus précoces seraient des petits foyers d'inflammation muqueuse causés par le passage de " particules " de la lumière dans le tissu lymphoïde du tractus digestif. Ces " particules " pourraient être virales, bactériennes, chimiques, par exemple.

A l'heure actuelle, il semble très probable que le système lymphoïde ganglionnaire et intestinal intervienne dans la génèse de la maladie de Crohn, mais son atteinte n'est certainement pas le primum movens ; elle paraît secondaire à un agent encore indéterminé.

V THEORIE INFECTIEUSE

En effet, la réaction granulomateuse peut orienter vers une cause infectieuse.

De nombreuses études à la recherche de bactéries, virus ou champignons ont été effectuées, mais, jusqu'à présent, toutes demeurent négatives.

1) - KYLE, BELL et Coll. (162) font des recherches virologiques chez 30 maladies de Crohn en étudiant le groupe des adénovirus et les coxsakies B : les cultures à partir de l'intestin et des ganglions pathologiques restent négatives.

2) - TOMENIUS (270) retrouve 7 réactions de FREI positives chez 8 entérites régionales étudiées et se demande si cela n'est pas le témoin d'une sensibilité à un organisme proche de celui de la lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de NICOLAS FAVRE, que l'on sait être une rickettsie.

3) - Pour MITCHELL et REES (205), il y aurait un agent transmissible qui semble être une bactérie proche de la lèpre, très difficile à cultiver ; ce serait, de plus, le même agent qui serait responsable de la sarcoïdose (MITCHELL, CANNON et Coll) (206)

4) - En raison des similitudes entre maladie de Crohn et sarcoïdose, notamment sur le plan histologique, PARENT et WILSON (219) recherchent si les malades atteints de maladie de Crohn ont souvent une sérologie positive aux mycobactériophages, comme cela a été décrit dans la sarcoïdose. Ils étudient 18 malades et 18 témoins, mais ne trouvent aucune différence significative.

5) - Les rapports existant entre les adénolymphites mésentériques aigües, encore appelées iléites folliculaires ou lymphoïdes, et la forme de début de la maladie de Crohn incitent à étudier le rôle que pourraient avoir certains virus (adénovirus, entérovirus), ou bacilles (pasteurella pseudotuberculosis, shigellas), toxoplasmes, pour ne citer que les agents plus souvent responsables des adénolymphites.

Rappelons à ce propos que sous le terme d'adénolymphite mésentérique, on groupe actuellement, d'une part les iléites folliculaires ou lymphoïdes, et d'autre part, les adénites mésentériques aigües, car ces lésions intestinales et ganglionnaires, habituellement associées, traduisent la même réaction hyperplasique des formations lymphoïdes de l'intestin.

MASSHOFF (198) recherche, dans le sérum de maladies de Crohn, d'éventuels anticorps contre le bacille de Malassez et Vignal (encore appelé yersinia malassezii ou yersinia pseudotuberculosis). Les résultats sont négatifs, mais cet auteur pense, compte tenu de la brièveté de la phase sérologique dans les infections à bacille de Malassez et Vignal, qu'il paraît illusoire d'espérer déceler encore des anticorps au stade auquel la maladie de Crohn est reconnue. Par contre, la longue sensibilité dermique à l'antigène de ce bacille chez les sujets atteints par ce germe devrait faire préférer l'intradermo-réaction pour l'établissement d'un diagnostic rétrospectif : cette preuve reste négative dans les quelques cas de maladie de Crohn étudiés par MOLLARET (207) (208).

Les relations, les frontières nosologiques entre adénolymphites mésentériques et formes de début de la maladie de Crohn localisée à l'iléon terminal sont difficiles à définir.

La maladie de Crohn, au début, ne provoque aucune lésion histologique évocatrice et le tableau clinique est celui de toute adénolymphite mésentérique : il est donc impossible, devant une adénolymphite

mésentérique, de dire s'il ne s'agit pas d'une maladie de Crohn débutante. CROHN, en 1965, dans un article intitulé " la pathologie de l'iléite régionale aigüe " conseille de considérer toute iléite aigüe comme le premier stade évolutif d'une éventuelle maladie de Crohn puisque les lésions histologiques sont les mêmes à la phase initiale, même si 50 % des maladies de Crohn au début guérissent.

Cette interprétation est contestée par certains auteurs pour qui iléite terminale aigüe et maladie de Crohn seraient deux affections différentes, bien qu'il existe quelques observations privilégiées (CROHN (68), GUMP et LEPORE (122), où une iléite aigüe évolue vers une maladie de Crohn.

6) - Les données les plus récentes ont étudié les rapports entre Yersinia Enterocolitica et maladie de Crohn ; le genre Yersinia fait partie des Pasteurellas : on distingue Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis ou bacille de Malassez et Vignal et Yersinia Enterocolitica. Ce coccobacille gram négatif se retrouve dans certains aliments (jambon, poulet surtout), les porteurs de germes étant les animaux domestiques ou sauvages.

a) En 1964, CARLSSON (42) publie un cas d'infection à Yersinia Enterocolitica avec signes intestinaux aigüs : les auteurs décèlent, quatre mois et demi après la guérison clinique, la persistance d'une légère sténose des cinq derniers centimètres du grêle.

b) En 1966, WINBLAD (294) suggère qu'il peut exister une relation entre la présence, dans les selles, de Yersinia Enterocolitica ou Pasteurella et certaines maladies aigües de la région iléocaecale.

Des titres élevés d'agglutinines contre Yersinia Enterocolitica sont trouvés chez 23 des 33 cas d'iléite aigüe terminale ou de lymphadénite mésentérique. Dans le groupe des 22 malades avec une iléite régionale chronique (évoluant depuis plus de 6 mois, avec souvent une preuve histologique), le taux des agglutinines n'est pas plus élevé que dans le groupe témoin.

c) Une étude bactériologique de 581 appendices enlevés au Malmö General Hospital, entre Novembre 1965 et Novembre 1966, est effectuée par

SJOSTROM (254) : les cas positifs à Yersinia Enterocolitica correspondent au diagnostic opératoire d'adénolymphite mésentérique (9 cultures positives à Yersinia Enterocolitica sur les 69 adénolymphites colligées) ou d'iléite terminale (8 cultures positives sur les 10 diagnostics : dans ces 8 cas, des anticorps spécifiques furent retrouvés dans le sérum); au contraire, sur les 337 appendicites aigües, il n' y a que 2 cultures positives à Yersinia Enterocolitica.

SJOSTROM étudie ensuite, entre Novembre 1965 et Mai 1970, 29 cas d'iléites terminales aigües, dont la définition, pour cet auteur, est peropératoire, anatomique : il ne porte ce diagnostic que ventre ouvert, en présence d'un iléon terminal oedémateux, épaissi, avec une limite nette entre les segments sain et malade.

Les 29 cas d'iléites aigües sont appendicectomisés et l'appendice est mis en culture. Les résultats sont les suivants :

- dans 5 cas, le diagnostic de maladie de Crohn est affirmé par l'histologie ; dans ces 5 cas, la culture ou la sérologie à la recherche d'agglutinines spécifiques de Yersinia Enterocolitica est négative, que ce soit au moment de l'appendicectomie ou dans les mois suivants.
- Dans 18 cas, la culture de l'appendice est positive à Yersinia Enterocolitica.
- Dans 3 cas, la culture de l'appendice est négative mais la sérologie positive à Yersinia Enterocolitica : sur 2 de ces 3 cas, on retrouve un traitement antérieur aux cyclines.
- Dans 2 cas, le diagnostic anatomique n'est pas fait. Les signes cliniques sont : diarrhée persistante, vitesse de sédimentation élevée, développement de fistules.
- Enfin 1 cas d'iléite terminale est dû à une perforation secondaire à un corps étranger.

Les 18 cas avec culture positive à Yersinia Enterocolitica et les 3 cas avec culture négative, mais sérologie positive, sont suivis annuellement. Ces 21 malades présentent initialement des douleurs abdominales, de la diarrhée pendant 1 à 2 semaines après l'appendicectomie ; si ces signes persistent, ils sont traités par la tétracycline qui entraîne une régression des symptômes.

Neuf fois, dans les années qui ont suivi, il y eut une symptomatologie digestive (douleurs de la fosse iliaque droite) (épisodes diarrhéiques notamment). Un bilan radiologique soigneux de l'iléon terminal ne montra jamais d'anomalies, et dans 3 cas, une deuxième laparotomie est effectuée : l'iléon terminal, les ganglions biopsiés ne montrent aucun signe pouvant évoquer une maladie de Crohn.

Dans les 21 cas d'iléites aigües avec étude bactériologique ou sérologique positive à Yersinia Enterocolitica, aucun signe pouvant évoquer une maladie de Crohn n'apparaît. Pour 8 cas, le recul est de cinq ans.

Dans les 8 cas restants, avec bactériologie et sérologie négatives, il y a 5 maladies de Crohn, avec confirmation histologique.

En conclusion, il semble que si une iléite aigüe est bactériologiquement ou sérologiquement négative vis à vis de Yersinia Enterocolitica, le risque que le malade évolue vers une maladie de Crohn est considérable, ce qui prouve qu'il y a plusieurs types d'iléites aigües et qu'il est impossible de les différentier même opératoirement.

D'après cette série, la maladie de Crohn pourrait avoir un début aigü, et cela sans aucun antécédent intestinal.

Sur le plan terminologie, il vaut mieux, en conséquence, parler d'entérite régionale pour désigner la maladie de Crohn à localisation iléale, car le terme " iléite terminale aigüe " peut correspondre à différentes étiologies.

7) - On peut rapprocher de ces études microbiologiques les travaux expérimentaux sur les animaux, travaux qui offrent, eux aussi, un intérêt pour l'approche étiologique.

a) VAN KRUININGEN (279) étudie la colite granulomateuse survenant spontanément chez le jeune chien Boxer ; elle ressemble plus à l'entérite régionale qu'à la rectocolite ulcérohémorragique, mais a des traits pathologiques différents de l'homme.

Il rapporte d'autres entérites granulomateuses : la maladie de JONES des ruminants dûe à un bacille paratuberculeux, la maladie

du saumon chez les chiens en rapport avec une rickettsie transmise par un poisson, le carrelet, qui, à son tour, contamine le saumon.

b) RENAUD et SELYE (234), en 1958, observent chez des rats une véritable épizootie d'iléite terminale ayant certains traits communs avec l'iléite de Crohn. Dans 80 % des cas, le bacille de Malassez et Vignal est isolé à partir de ganglions caecaux de ces mêmes animaux.

c) PROHASKA (229), en infectant des animaux avec les exotoxines du staphylocoque doré, réussit à produire une entérite chronique avec hyperplasie lymphoïde, de localisation segmentaire, semblable à l'entérite régionale de l'homme.

Ces études expérimentales infectieuses chez l'animal semblent intéressantes et doivent être poursuivies pour essayer de progresser dans cette recherche étiologique de la maladie humaine.

d) GUSTAFSSON rapporte, au récent Congrès de Stockholm, en Octobre 1970, des études de la flore intestinale chez des animaux stériles. Selon lui, il faut penser à la possibilité d'un germe anaérobie, détruit par l'oxygène, comme facteur étiologique de la maladie de Crohn, les pièces de résection chez l'homme devant donc être étudiées selon les nouvelles méthodes de culture des anaérobies.

Le matériel ainsi recueilli pourrait être injecté dans la paroi intestinale d'animaux stériles, ayant une production basse d'anticorps circulants, ce qui faciliterait le développement des lésions.

En conclusion, sur le plan microbiologique, toutes les recherches bactériologiques et virologiques sont jusqu'à présent demeurées négatives, ce qui ne saurait exclure, en aucune façon, une hypothèse infectieuse. Il faut poursuivre les études notamment virologiques et les étendre à d'autres maladies intestinales, car on sait aujourd'hui que la maladie de WHIPPLE est de nature infectieuse, en rapport avec un déficit immunologique des histiocytes de la paroi intestinale, histiocytes qui perdraient peu à peu leur fonction macrophagique et qui se laisseraient engorger par les bactéries de la flore saprophyte de l'intestin. (CERF) (46)

N.B. L'intérêt actuel des problèmes immunitaires, au cours de la maladie de Crohn, a motivé une étude plus approfondie sous la forme d'un chapître individualisé.

CHAPITRE QUATRIEME

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DE LA MALADIE DE CROHN

L'importance de l'intestin grêle, en tant qu'appareil immunologiquement compétent, est apparue progressivement depuis une dizaine d'années, mettant en lumière la signification physiologique de la lamina propria de la muqueuse, vaste couche lympho-réticulaire où s'associent plasmocytes, lymphocytes, cellules histiocytaires et mastocytes. La lamina propria normale contient 21,5 % de plasmocytes contre 30 % dans la rectocolite ulcérohémorragique et 44,8 % dans le maladie de Crohn. La surface moyenne des plasmocytes passe de 32,8 (la normale) à 46,8 microns carrés dans la maladie de Crohn. (RIPPEY et SOMERS) (237).

Ces dernières années, de nombreux auteurs discutent le rôle possible de réactions immunologiques dans la pathogénie des affections inflammatoires de l'intestin, notamment dans la rectocolite ulcérohémorragique et la maladie de Crohn.

Un des traits caractéristiques de la maladie de Crohn est le granulome. Certains auteurs (FAHRLANDER (92), SLANEY (255) montrent que les lésions granulomateuses peuvent être provoquées dans le tractus gastrointestinal par des réactions immunologiques. Ce granulome inexpliqué de la maladie de Crohn est peut être le témoin d'un désordre immunologique. (KIRSNER (148), SLANEY (255).

Mais pour d'autres auteurs, notamment EPSTEIN, ces formations granulomateuses ne constituent pas une preuve formelle en faveur d'un phénomène d'immunité cellulaire, bien que celles-ci se rencontrent fréquemment dans le cadre d'une réaction à un corps étranger ou d'hypersensibilité retardée.

Pour faciliter la compréhension de ce chapître, précisons le plan que nous allons suivre :

- LES PHENOMENES D'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE OU REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

I Les troubles généraux non spécifiques de la réponse immunitaire cellulaire.

A) Les tests cutanés

- tuberculine
- D N C B
- autres antigènes

B) La transformation lymphoblastique par la phytohémagglutinine

II Les réponses immunitaires cellulaires spécifiques.

A) Les tests cutanés

B) Le test de KWEIM

C) La cytotoxicité des lymphocytes in vitro

D) La migration des leucocytes

- LES PHENOMENES IMMUNITAIRES A MEDIATION HUMORALE

I Les Anticorps sériques

II Les immunoglobulines sériques

- COMMENTAIRES

- LES PHENOMENES D'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE OU REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Dans ce type de réponse immunitaire à médiation cellulaire, les lymphocytes thymodépendants sensibilisés sont capables d'action directe sur les antigènes par cytotoxicité de contact, mais ils peuvent aussi moduler de façon plus vaste la réponse cellulaire par la mise en jeu de facteurs solubles.

Nous étudierons successivement les troubles non spécifiques, puis les réactions spécifiques de la réponse immunitaire cellulaire.

I Les troubles généraux non spécifiques de la réponse immunitaire cellulaire.

A) Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée suggèrent une immunité tissulaire diminuée.

a) Etude de la sensibilité à la tuberculine

- Déjà, en 1939, BLACKBURN (25) rapporte 12 réactions négatives à une unité de tuberculine sur 17 maladies de Crohn, ce qui fait 70 % et, parmi ces 12 cas, il relève 4 réactions négatives à 10 unités.

- CHEAR (228), en 1958, rapporte 70 % de réactions de Mantoux négatives, au cours de la maladie de Crohn (24 fois sur 35 malades).

- WILLIAMS (290), en 1963, confirme ces données : il obtient 64 % de réactions négatives à 10 unités de tuberculine (32 fois sur 50 malades). En 1965, WILLIAMS (291) retrouve une plus grande fréquence de réactions de Mantoux négatives chez les maladies de Crohn, avec un granulome intestinal focal.

Mais ces premières études n'utilisent pas de groupes témoins, ce qui est regrettable, étant donné les variations connues de la sensibilité à la tuberculine avec l'âge, le sexe, le lieu d'habitation et l'emploi du B C G.

Des travaux plus récents, avec des groupes témoins appareillés, ne retrouvent pas de différence significative dans l'allergie tuberculinique.

- FLETCHER et HINTON (102), en 1967, ne trouvent, en effet, aucune différence significative de la réaction à 100 unités de tuberculine entre 71 maladies de Crohn (40 localisations iléales, 21 localisations coliques et 10 localisations rectales) et 71 témoins soigneusement répartis. Ils relèvent, de plus, une différence des modes de réponse en fonction de l'âge : avant 30 ans, 64 % des malades sont négatifs à 10 unités de tuberculine alors qu'après 30 ans, il n' y a plus que 35 % de malades négatifs. Ces auteurs concluent que cette réaction de Mantoux peut avoir un intérêt dans la mesure où elle est négative, constituant alors un élément de diagnostic différentiel avec la tuberculose intestinale.

- De même BINDER (22) rapporte l'absence de différence significative entre la fréquence de la négativité de la réaction de Mantoux chez les maladies de Crohn et chez le groupe témoin.

- GEFFROY (109), en 1971, ne retrouve pas de différence entre les 25 maladies de Crohn étudiées et les témoins.

- Dans nos observations, cuti-réaction et intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine ont été effectuées chez 7 malades sur 9. Dans 3 cas (observations 2, 7, 8), la cuti-réaction est positive. Dans 4 cas (observations 1, 4, 6, 9), cuti-réaction et intradermo sont négatives. Il est intéressant de signaler que dans l'observation 1, la cuti se négative lors des poussées de la maladie, pour se positiver légèrement pendant les périodes de rémission, ce qui semble prouver une corrélation entre l'évolutivité de l'affection et l'état immunitaire du sujet. De plus, cette cuti négative a permis d'éliminer une tuberculose intestinale chez ce malade dont le père est traité pour bacillose pulmonaire.

En conclusion, ces résultats divergents de la sensibilité à la tuberculine semblent refléter des différences méthodologiques. Mais une négativité à la tuberculine prend une valeur importante lorsqu'on a la notion d'une positivité antérieure (MORSON, LOCKHART-MUMMERY) (183), ce qui est le cas de nos observations 1, 4, 9 (vaccination par le B C G dans les années précédentes avec cuti positive.)

b) Etude de la sensibilité au Dinitrochlorobenzène (D N C B)

Cette substance est, en effet, un haptène qui, combiné aux protéines de la peau, produit une réaction d'hypersensibilité retardée chez 90 % des sujets normaux.

1) Pour VERRIER-JONES et Coll. (281), 60 % des maladies de Crohn ne parviennent pas à se sensibiliser au D N C B alors que tous les témoins développent une réaction d'hypersensibilité retardée. Leur étude porte sur 26 maladies de Crohn avec test au D N C B et test à 100 unités de tuberculine.

Pour chaque test au D N C B, une biopsie est réalisée et le test n'est considéré comme positif que lorsqu'il y a une forte infiltration surtout périveinulaire de lymphocytes et cellules endothéliales dans le derme .

- Parmi les 15 cas D N C B négatifs, il y a 10 cas Mantoux négatifs
  5 cas Mantoux positifs
- Parmi les 11 cas D N C B positifs, il y a 4 cas Mantoux négatifs
  7 cas Mantoux positifs

Il n' y a aucune corrélation entre les résultats de ces tests et l'extension ou l'activité clinique et biologique de la maladie. La présence de l'intestin malade ou l'ablation des segments atteints n'interfère pas non plus dans ces tests.

Les auteurs rapprochent ces résultats de l'étude de la sensibilité au D N C B au cours de la maladie de Hodgkin (AISENBERG) (3) et au cours de la sarcoïdose (JONES) (144) : lorsque ces 2 affections sont en poussée évolutive, la réponse au D N C B est très souvent négative.

2) GEFFROY (109), par contre, explorant les possibilités de sensibilisation au D N C B chez 13 malades, obtient, dans tous les cas sauf un, une hypersensibilité de contact se maintenant pendant toute la durée de l'observation (1 à 16 mois).

3) JONES (144) et TURK (274) rapportent quelques malades positifs à la tuberculine mais incapables de répondre au D N C B, ainsi que quelques malades D N C B négatifs pouvant être sensibilisés sur le plan cutané à un stimulus antigénique très puissant (hémocyanine de mollusque).

Pour TURK, cette incapacité à répondre au D N C B n'indique pas une anergie vraie, mais simplement une diminution relative de l'immunité cellulaire.

4) Ces résultats avec le D N C B sont à rapprocher de ceux de BINDER (22) qui rapporte 4 malades développant une réponse positive à la tuberculine alors qu'ils ne réagissent pas au D N C B. Cela peut s'interpréter par le fait expérimental suivant : chez l'animal, il est plus facile d'empêcher l'induction de l'hypersensibilité retardée que d'abolir une réponse déjà positive.

Nous avons effectué ce test au D N C B chez 2 de nos malades (observations n° 4, 7) : dans les 2 cas, la réponse est négative.

En conclusion, la tuberculine et le D N C B étudient 2 aspects différents de la réponse immunitaire cellulaire qui est diminuée au cours de la maladie de Crohn :
- le D N C B teste l'induction et l'expression de l'hypersensibilité à un nouvel antigène.
- La tuberculine étudie une immunité spontanément établie chez certains sujets.

c) Etude de la sensibilité cutanée à d'autres antigènes

1) BINDER (22), utilisant différents antigènes (antigène ourlien, candidine, oïdomycine, trichophytine) ne retrouve aucune différence significative entre 16 maladies de Crohn à localisation iléale ou colique, et 16 témoins de même âge, de même sexe. Mais l'on sait qu'il est moins probant d'utiliser des antigènes naturels pour tester l'immunité cellulaire : en effet, un nombre important de sujets normaux ne répondront pas car ils n'ont jamais rencontré auparavant l'antigène.

2) GEFFROY (109) étudie aussi la sensibilité cutanée à la candidine chez 14 patients atteints de maladie de Crohn : les tests pratiqués au 1/100.000, puis au 1/10.000 n'ont montré aucune différence significative par rapport aux groupes témoins : l'allergie à la candidine ne se retrouve que de façon non significative.

Nous avons recherché cette sensibilité cutanée à la candidine chez 3 de nos malades : les tests au 1/10.000 sont négatifs dans les observations 4 et 7, le test au 1/100.000 pratiqué dans l'observation 9 est également négatif.

B) La transformation lymphoblastique par la phytohémagglutinine

Une certaine fraction des petits lymphocytes circulants peut entrer en mitoses et se transformer en cellules blastiques sous l'influence de l'antigène les ayant sensibilisés ou d'autres substances stimulantes. Ce phénomène est spécifique d'antigène, tout autant que de réaction d'hypersensibilité retardée. Au cours de ce test, le nombre des cellules transformées est, dans les réactions positives, très largement supérieur à ce que devrait donner la multiplication des seules cellules sensibles à l'antigène : il y a libération dans le milieu de culture dès la 24 ème heure d'un facteur mitogène qui entraîne la transformation lymphoblastique des lymphocytes non immuns. Habituellement, lorsque l'immunité cellulaire est normale, 60 à 80 % des lymphocytes sont transformés par la phytohémagglutinine. Les taux obtenus en présence de divers antigènes sont considérés comme positifs à partir de 5 %.

- HINZ et PERLMANN (131), STEFANI et FINK (260), en 1967, ne réussissent pas à induire la transformation blastoïde des lymphocytes de malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique par l'intermédiaire des extraits coliques ou lorsqu'ils sont incubés en présence d'extrait d'Escherichia Coli. Par contre, les lymphocytes de patients atteints de rectocolite ulcérohémorragique exposés à des agents soit spécifiques (tuberculine) ou non spécifiques (phytohémagglutinine) subissent le même degrè de transformation blastoïde que les lymphocytes normaux.

- WALKER et GREAVES (285), en 1969, étudient le pouvoir mitogène de la phytohémagglutinine, stimulant non spécifique, vis à vis des lymphocytes circulants de patients atteints de maladie de Crohn : ils obtiennent une transformation blastoïde très faible.

- BROWN (34), en 1970, rapporte, de même, au cours des 8 cas de maladie de Crohn étudiés, une réactivité diminuée des lymphocytes pour la phytohémagglutinine ou la concanavalin A ; par contre, un autre mitogène (" pokeweed mitogen ") peut provoquer une transformation blastoïde importante. Cet auteur, pour expliquer ces faits expérimentaux discordants, au cours de la maladie de Crohn, propose une diminution de l'immunité cellulaire restreinte à certaines sous populations de lymphocytes.

Cette diminution de la transformation des lymphocytes induite par la phytohémagglutinine n'est pas unique à la maladie de Crohn car elle a déjà été rapportée dans la sarcoïdose (lorsqu'on étudie la transformation induite par la tuberculine, mais l'antigène de KVEIM provoque habituellement une transformation significative), la maladie de SJOGREN, la cirrhose biliaire primitive, les hépatites infectieuses aigües, la maladie de HODGKIN, la leucose lymphoïde chronique, la maladie coeliaque notamment. (TURK) (274).

- Ces résultats, par contre, ne concordent pas avec ceux de GEFFROY (109) qui étudie la transformation blastique en présence de phytohémagglutinine chez 24 patients atteints de maladie de Crohn, ceci à l'occasion de 51 examens faits dans des circonstances variées : avant traitement, sous B C G, après chirurgie, après B C G. Il ne retrouve aucune différence significative vis à vis d'un groupe de 600 sujets explorés à la recherche d'une allergie médicamenteuse. De plus, il n' y a pas de différence en fonction du stade évolutif de la maladie.

En outre, la transformation blastique des lymphocytes en présence de streptolysine O ou de staphylolysine ✕ ne diffère pas significativement d'un groupe témoin.

A l'heure actuelle, il semble important de ne pas interpréter à la lettre les résultats de telles études car des changements méthodologiques ultérieurs pourront peut être améliorer nettement les réponses apparemment subnormales à la phytohémagglutinine ou à d'autres stimulants non spécifiques. (KRAFT) (158).

II Les réponses immunitaires cellulaires spécifiques

A) Tests cutanés spécifiques

- SANDERS (242), en injectant sous la peau de 9 malades des extraits de ganglions lymphatiques de patients opérés d'une maladie de Crohn, n'obtient aucune réponse.

- De même WILLIAMS (290) tente d'obtenir un test cutané chez 13 entérites régionales en injectant des extraits de tissus iléaux ou coliques de sujets opérés d'une maladie de Crohn : dans tous les cas, les tests sont négatifs.

- STOEBNER et PATTERSON (261), en 1965, obtiennent chez quelques maladies de Crohn une réaction granulomateuse en injectant au malade étudié ses propres lymphocytes en intradermique.

- LEBACQ et Coll. (171), rapportent, en 1970, la possibilité de déclencher des lésions granulomateuses par injection de broyats de ganglions de maladies de Crohn dans la sous-muqueuse rectale de patients : ils induisent une réaction épithélioïde locale chez 7 patients sur 17, mais n'obtiennent aucune réponse après injection intradermique de broyat ganglionnaire.

B) Etude du test de KWEIM

En effet, les essais infructueux pour obtenir un antigène à partir d'extraits de ganglions ou de tissus de maladies de Crohn sont à rapprocher du test de KWEIM pratiqué à la recherche d'une sarcoïdose.

Il existe certaines similitudes histologiques entre maladie de Crohn et sarcoïdose.

- Déjà en 1933, HOMANS (135) suggère que l'entérite régionale est une forme de sarcoïdose.

- CROHN lui même, en 1945, déclare " ne jamais se sentir aussi mal à l'aise que pour faire le diagnostic différentiel entre entérite régionale et sarcoïdose.

Plusieurs auteurs ont pratiqué un test de KWEIM en injectant dans le derme des sujets atteints de maladie de Crohn des extraits de lésion sarcoïde active.

- MITCHELL (206), en 1970, trouve un test de KWEIM Positif sur les biopsies chez 51 % des 74 patients atteints de maladie de Crohn.

Injectant à la souris des homogénats d'intestin ou de ganglions de maladie de Crohn, il a pu induire un granulome avec cellules épithélioïdes et géantes au point d'injection et a même réussi à obtenir dans 2 cas un granulome intestinal et dans 1 cas un granulomé hépatique. Etudiant, de plus, le test de KWEIM chez le même animal, il constate que ce test est positif dans tous les cas où l'injection de broyats de tissus de maladie de Crohn développe un granulome sarcoïdosique alors qu'il est négatif chez les souris ne développant cette réaction gigantocellulaire. Cet auteur conclue à une réaction croisée entre les 2 maladies et émet l'hypothèse d'un agent commun susceptible d'induire les 2 maladies.

Ce pourcentage de positivité du test de KWEIM, au cours des maladies de Crohn, pour MITCHELL, semble considérable lorsqu'on sait que TURIAF, en 1971, ne signale que 0,7 % de KWEIM positifs chez les sujets atteints d'autres affections granulomateuses (tuberculose, lèpre lépromateuse etc).

- Mais pour WILLIAMS (291), SHOFIELD (248), KUDRMANN et MARATKA (161) ce test de KWEIM est négatif chez les patients atteints de maladie de Crohn. En fait, il faut savoir que WILLIAMS n'a pas pratiqué de biopsies du lieu d'injection pour juger ses tests de KWEIM. De même SILTZBACH (253) n'obtient aucun test de KWEIM positif, après contrôle histologique des biopsies, chez 23 maladies de Crohn alors que les suspensions utilisées sont puissantes et spécifiques comme le prouvent les 87 % de réactions positives sur 30 sarcoïdoses. Un manque de spécificité des suspensions utilisées pour le test de KWEIM explique peut être ces résultats discordants.

- Enfin, WILLOUGHBY (293), rapportant l'observation privilégiée d'une famille de 4 enfants dont 2 sont atteints de sarcoïdose, le 3ème de maladie de Crohn, ne retrouve un test de KWEIM microscopiquement positif que pour un des 2 enfants atteints de sarcoïdose.

Le problème des relations entre sarcoïdose et maladie de Crohn, notamment sur le plan immunologique cellulaire, reste donc entier.

C) Etude de la cytotoxicité des lymphocytes in vitro

C'est le seul test permettant de démontrer in vitro le rôle destructeur des lymphocytes vis à vis des cellules cibles intestinales

1) Déjà, en 1963, PERLMANN et BROBERGER (224) démontrent la destruction des cellules épithéliales de côlon foetal humain par les lymphocytes de malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique.

WATSON, en 1966 reprend les mêmes travaux et retrouve cette cytotoxicité des lymphocytes extraits du sang de rectocolite ulcérohémorragique pour les cellules épithéliales de côlon adulte.

2) SHORTER, CARDOZA, HUIZENGA et Coll. (250), entre 1968 et 1970, étudient la cytotoxicité des lymphocytes de malades ayant une rectocolite ulcérohémorragique ou une maladie de Crohn pour les cellules épithéliales de côlon allogène. Les lymphocytes de malades atteints de maladie de Crohn sont cytotoxiques pour les cellules épithéliales coliques autologues ou allogènes, comme ceux de malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique, mais, curieusement, les lymphocytes de ces 2 maladies ne montrent pas de cytotoxicité pour les cellules épithéliales iléales. Cette propriété cytotoxique des lymphocytes disparaît peu après la résection du segment colique malade.

Ces mêmes auteurs rapportent, en outre, dans un article de 1970 (25.) que l'incubation préliminaire des lymphocytes d'adultes sains avec un lipopolysaccharide extrait d'Escherichia Coli O 119 B 14 rend les lymphocytes cytotoxiques in vitro pour les cellules coliques allogéniques, mais non pour les cellules iléales allogéniques, tandis

que leur incubation avec la phytohémagglutinine, stimulant non spécifique ou avec la tuberculine (même quand les malades ont une intradermo positive) ne provoque par de cytotoxicité.

De plus, les lymphocytes de patients atteints de rectocolite ulcérohémorragique ou de maladie de Crohn ont leur cytotoxicité réduite par une incubation préalable en présence d'extraits d'Escherichia Coli O 119 B 14.

3) Or PERLMANN et BRUNNER (225) montrent que cette modification des réactions des lymphocytes sensibilisés de malades peut se produire lorsqu'ils sont mis en incubation avec leur antigène spécifique. Dans le cadre de la rectocolite ulcérohémorragique ou de la maladie de Crohn, il y aurait peut être un mécanisme d'antigénicité croisée entre l'extrait d'Escherichia Coli et les cellules coliques, l'exposition préalable des lymphocytes sensibilisés à cet extrait d'Escherichia Coli pouvant provoquer leur moindre toxicité pour les cellules coliques.

De plus, comme cela est prévu pour les processus d'hypersensibilité retardée, cette cytotoxicité peut être empêchée par les sérums anti-lymphocytaires et anti-thymiques.

4) L'addition de complément n'est pas nécessaire pour obtenir cette cytotoxicité (SHORTER), (WATSON) (251), prouvant ainsi la nature cellulaire de ce phénomène immunologique.

5) BROBERGER (30) rapporte que l'incubation préalable des lymphocytes avec des extraits coliques humains passés à l'eau phénolée supprime leur cytotoxicité pour les cellules coliques de malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique. Par chromatographie, il montre que de tels extraits coliques sont composés d'hydrates de carbone et d'acides aminés très voisins des lipopolysaccharides d'Escherichia Coli.

Ces faits doivent faire discuter le rôle éventuel des microorganismes intestinaux, notamment des coliformes dans la pathogénie de la maladie de Crohn ou de la rectocolite ulcérohémorragique.

D) Etude de la migration des leucocytes

Chez le cobaye, il a été démontré que l'apparition d'une immunité de type cellulaire allait de paire avec l'inhibition de la migration des cellules d'un exsudat péritonéal placées en tube capillaire et remises en présence de l'antigène spécifique.

1) BENDIXEN (20), en 1969, étudie la migration des leucocytes périphériques in vitro chez 36 rectocolites ulcérohémorragiques, 34 maladies de Crohn, et 31 affections gastrointestinales diverses.

Dans la majorité des cas de rectocolite ulcérohémorragique, les extraits de muqueuse foetale, colique et jéjunoiléale empêchent la migration des leucocytes, alors que la fréquence de cette inhibition au cours des maladies de Crohn ne diffère pas significativement des témoins. Les indices de migration sont différents entre rectocolite ulcérohémorragique et maladie de Crohn. Les extraits muqueux intestinaux de maladie de Crohn sont incapables d'induire l'inhibition de la migration des leucocytes circulants isolés. La découverte d'une telle inhibition au cours de 5 sur 31 affections gastrointestinales n'est pas concluante.

2) DYKES (82), en 1970, obtient chez 5 maladies de Crohn sur 6 une inhibition de la migration des lymphocytes lorsque ceux-ci sont mis en présence d'antigène obtenu à partir de leurs fécès, mais ce degrè d'inhibition est très minime.

Ces faits suggèrent une hypersensibilité cellulaire spécifique d'organe, nette au cours de la rectocolite ulcérohémorragique, beaucoup plus faible au cours de la maladie de Crohn, hypersensibilité dirigée contre les constituants antigéniques de muqueuse normale foetale, colique ou jéjuno-iléale. Des variations individuelles dans la réactivité immunologique cellulaire à un même agent étiologique pourraient provoquer soit une rectocolite ulcérohémorragique, soit une maladie de Crohn. Cette basse fréquence de l'inhibition de la migration des globules blancs dans la maladie de Crohn pourrait motiver l'usage de ce test comme procédé diagnostique différentiel supplémentaire. (BENDIXEN) (20).

- LES PHENOMENES IMMUNITAIRES A MEDIATION HUMORALE

Les techniques d'histo-immunofluorescence ont permis de mettre en évidence, au niveau de la lamina propria toutes les classes d'immunoglobulines(IgA, IgM, IgG, IgD), ces chiffres variant quelque peu le long du tractus, la proportion relative des cellules à IgA tendant à diminuer dans le côlon où les cellules IgM deviennent plus nombreuses (CORF) (46). Le rôle du système IgA semble primordial.

I Etude des anticorps sériques

Les anticorps alimentaires sont rares au cours de la maladie de Crohn.

1)-TAYLOR (265), en 1964, étudie au cours de la rectocolite ulcérohémorragique et de la maladie de Crohn les réactions sériques au gluten et aux protéines du lait de vache (caséine, lactoglobuline) : alors que dans la rectocolite ulcérohémorragique, il retrouve une augmentation nette du taux des anticorps antiprotéines du lait, il ne note aucune différence entre les sérums de maladies de Crohn et les témoins. Pour cet auteur, les anticorps, spécifiques d'organe ou non, seraient les mêmes au cours de la maladie de Crohn que chez les témoins.

-GRAY (119) retrouve, de même, des titres sériques d'anticorps antiprotéines du lait beaucoup plus élevés dans la rectocolite ulcérohémorragique : cela pourrait s'expliquer par des différences dans le système immunologique intestinal des malades atteints par une de ces deux maladies.

- Mais MAC CAFFERY (188) est incapable de différentier une maladie de Crohn iléale, colique ou une rectocolite ulcérohémorragique d'après le titre des anticorps contre les antigènes du lait écrémé.

2)- BREGNAN et KIRSNER, en 1965, (29) rapportent une augmentation de l'adsorption entre les globulines sériques de rectocolite ulcérohémorragique et des hématies humaines tannées mais obtiennent des réactions sérologiques négatives au cours des 23 maladies de Crohn explorées.

3)- Plus récemment, LAGERCRANTZ, en 1966, THAYER, en 1969 (267), démontrent la présence d'anticorps coliques antirat hémagglutinants dans le sérum de maladies de Crohn à localisation iléale ou colique. De plus, ces anticorps sériques contre le côlon de rats stériles ou contre l'Escherichia Coli O 14 (THAYER) se retrouvent avec une fréquence égale dans le sérum de maladies de Crohn ou de rectocolites ulcérohémorragiques.
(16 réactions positives sur 36 maladies de Crohn, soit 44,4 %
25 réactions positives sur 55 rectocolites ulcérohémorragiques, soit 45,4 %.
Pour 3 réactions positives sur 64 témoins (- 30 sujets sains
- 34 malades divers)

De plus, le titre d'hémagglutination, au contraire de la rectocolite ulcérohémorragique, est significativement diminué par l'absorption antérieure d'érythrocytes du groupe A1 (HAMMARSTROM) (124)

- DEODHAR (73), dans un article très intéressant publié en 1969, étudie l'immunité humorale de 35 maladies de Crohn et 41 rectocolites ulcérohémorragiques en la comparant à d'autres affections gastrointestinales et autoimmunes. Il retrouve dans ces 2 maladies des taux sériques d'anticorps coliques élevés significativement par rapport aux autres affections. Mais ces titres d'anticorps coliques ne constituent pas un élément de diagnostic différentiel entre rectocolite ulcérohémorragique et maladie de Crohn. Il n' y a aucune relation entre le taux de ces anticorps et l'évolutivité de la maladie. Des anticorps antithyroïdiens, anticellules pariétales gastriques ou antinucléaires ne sont pas trouvés plus souvent chez les sujets atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite ulcérohémorragique que chez les témoins, alors que le groupe des maladies autoimmunes (lupus érythémateux disséminé, thyroïdite, Biermer, glomérulonéphrite) montre une augmentation significative de ces auto-anticorps, et aussi des anticorps coliques.

4)- ZWEIBAUM (301) rapporte, en 1968, une étude expérimentale intéressante. En immunisant des rats contre certaines souches de colibacilles (15 souches types de Coli vivants sont injectées avec l'adjuvant complet de FREUD dans les coussinets des 4 pattes), il provoque assez

régulièrement l'apparition d'une colite ulcéreuse dont les carctéristiques sont très proches de la rectocolite ulcérohémorragique humaine. Si la maladie ne se développe pas, le titre des agglutinines anti coli est très élevé. Si ces anticorps sont très faibles dans le sérum, c'est peut-être parcequ'ils se fixent sur les colibacilles du côlon de l'hôte, ce qui provoque une rupture de l'équilibre bactérien colique, et par conséquence, les lésions coliques. L'ingestion de coli vivant hétérologue entraîne une guérison définitive. Ces faits suggèrent qu'un déséquilibre de la flore intestinale peut avoir un rôle très important dans la pathogénie de la rectocolite ulcérohémorragique et peut-être de la maladie de Crohn qui lui semble très proche.

5)- ALP et WRIGHT, en 1971, rapportent la présence d'autoanticorps contre la réticuline chez des malades atteints de stéatorrhée idiopathique (34% sur 50 cas), maladie coeliaque (54 % sur 71 cas) et maladie de Crohn (25 % sur 59 cas). Dans les autres désordres gastrointestinaux, et chez les témoins sains, cette fréquence est négligeable. Le fait qu'il y ait des anticorps contre la réticuline dans la maladie de Crohn suggère qu'ils pourraient être une conséquence directe de l'atteinte tissulaire intestinale et donc perpétuer les lésions.

6)- Pour THAYER (267), les anticorps présents dans le sérum des malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique ne semblent pas lier le complément. KOFFLER (152) ne réussit pas à identifier le complément dans les sections d'intestin de rectocolite ulcérohémorragique ou de maladie de Crohn. A l'inverse de ce que l'on trouve dans certaines maladies immunologiques (lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite notamment), le taux du complément sérique ne diminue pas dans les affections inflammatoires intestinales. (THAYER) (267), (FLETCHER) (102).

7)- Certains auteurs (HAMMARSTROM) (124), (KOFFLER) (152) localisent, grâce à des techniques d'immunofluorescence, l'antigène colique dans les cellules épithéliales des cryptes aussi bien que dans le mucus de la lumière. Sa nature semble être analogue aux mucopolysaccharides.

Mais de tels résultats ne concordent pas avec ceux d'autres auteurs (HARRISON) (126), (WRIGHT et TRUELOVE) (299) qui n'arrivent pas à obtenir une immunofluorescence positive au cours des maladies de Crohn.

- KRAFT (158) pense que, si l'on élimine toutes les causes de fluorescence non spécifique, les résultats des colorations immunologiques spécifiques sont négatifs.

8)- Mais ZWEIBAUM (302) fait chez l'homme récemment (en 1970) une découverte essentielle : il démontre l'existence d'un isosystème naturel de groupe digestif, distinct des groupes sanguins, c'est-à-dire des groupes antigéniques de cellules digestives : il existe, dans l'espèce humaine, une allotypie des cellules muqueuses digestives, responsable d'isoanticorps naturels spécifiques des antigènes des cellules à mucus. Ces faits essentiels tendent donc à invalider les faits expérimentaux précédents.

II Etude des immunoglobulines sériques

1) Bien que les taux des immunoglobulines sériques de nombreuses maladies de Crohn ne montrent pas de différence significative par rapport aux rectocolites ulcérohémorragiques et aux témoins (DEODHAR) (73), (KRAFT) (157), (JENSEN) (140), certaines maladies de Crohn, notamment celles non traitées de localisation iléale étendue, peuvent avoir des IgA élevées : DEODHAR rapporte 16 cas sur 24 maladies de Crohn où l'augmentation des IgA est significative, et souligne l'absence de corrélation entre le titre des anticorps coliques et cette élévation des IgA.

Au contraire, les concentrations sériques des IgG et IgM semblent normales ou diminuées au cours des maladies de Crohn (KRAFT) : cela peut s'expliquer peut être par un catabolisme accru de ces 2 immunoglobulines (JENSEN qui a étudié le métabolisme des immunoglobulines chez 12 maladies de Crohn.) La fraction IgG semble être à une concentration plus forte dans le sérum des malades atteints de rectocolite

ulcérohémorragique que dans celui des malades atteints de maladie de Crohn, mais dans ces 2 maladies, les taux restent dans les limites de la normale (WEEKE) (286) et (BENDIXEN) (20).
- LOYGUE (186) étudie différents paramètres chez 25 maladies de Crohn et 18 rectocolites ulcérohémorragiques. Il retrouve l'élévation plus fréquente de l'IgA dans la maladie de Crohn, et note aussi celle de l'IgG (surtout dans les cas évolutifs), alors que l'IgM et l'orosomucoïde sont plus souvent élevées dans la rectocolite ulcérohémorragique. Il constate, de plus, l'augmentation simultanée de l'orosomucoïde, la céruloplasmine et la béta-1-C-globuline dans la maladie de Crohn, alors que alpha 1 et alpha 2 globulines sont augmentées dans la rectocolite ulcérohémorragique. Ces divergences sont, de même, marquées dans les formes quiescentes de maladie de Crohn alors que les anomalies de la rectocolite ulcérohémorragique disparaissent en phase non évolutive.

- GEFFROY (108) note, de même, une élévation hautement significative du taux des immunoglobulines G et A entre les malades en évolution et ceux qui sont en état de guérison apparente, que ce soit après chirurgie ou B C G. Ce fait, pour cet auteur, serait sans doute dû aux fréquentes manifestations infectieuses de la maladie.

2) JENSEN (140) rapporte, par contre, quelques cas d'entérite régionale avec IgA diminuées et on connaît au moins un cas de maladie de Crohn à localisation iléale associée à une agammaglobulinémie congénitale récessive liée au sexe. (EGGERT) (87). De nombreux auteurs, d'ailleurs, se sont servis de ce cas unique pour réfuter les phénomènes immunologiques humoraux dans la maladie de Crohn. Mais si les anticorps ne jouent pas un rôle dans la genèse de la maladie, ce la n'élimine pas leur intervention dans le cours ultérieur de l'affection.

3) WINSTEIN (297), BICKS (21) notent des altérations des protéines sériques dans les alpha 2 et gammaglobulines, mais celles-ci apparaissent non spécifiques et similaires dans la rectocolite ulcérohémorragique et la maladie de Crohn.

4) GELERNT (Bibl. Compl. 4), étudiant le taux des immunoglobulines dans 14 maladies de Crohn et 6 rectocolites ulcérohémorragiques, observe une élévation nette des taux sériques de l'IgM après résection, alors que chez les malades subissant une simple dérivation, cette augmentation n'apparaît pas. Les concentrations sériques de l'IgA et l'IgG ne sont pas modifiées par l'exérèse des segments pathologiques. Cet auteur rapproche ces résultats de ceux obtenus après résection chirurgicale d'une allogreffe.

5) GELZAYD (111) obtient, au niveau de la muqueuse rectale pathologique de 3 maladies de Crohn, une répartition pratiquement normale des différentes immunoglobulines (IgA, IgD, IgG, IgM) ; mais SOLTOFT (258) note une augmentation nette du nombre de cellules contenant des immunoglobulines sous forme de plasmocytes hypertrophiés sur les biopsies per os de muqueuse jéjunale pratiquées chez 9 patients atteints de maladie de Crohn.

- SHOFIELD (248) confirme, à l'aide de sérums fluorescents anti IgA et anti IgM, l'importance des dépôts d'immunoglobulines dans la paroi colique de maladies de Crohn et de rectocolites ulcérohémorragiques.
- SOLTOFT (258), en pratiquant des biopsies jéjunales chez 10 malades atteints d'entérite régionale, montre, grâce à des techniques d'immunofluorescence, une augmentation significative du contenu cellulaire en IgA et IgM ; après rémission, ces chiffres cellulaires retombent dans les limites de la normale.

6) Enfin, l'augmentation du taux des IgA sécrétoires dans les sérums de patients atteints de maladie de Crohn (FOFFLER) (152), (KRAFT) (157) montre l'importance d'étudier ces immunoglobulines sécrétoires et leurs activités anticorps associées dans cette maladie.

On sait, en effet, que l'IgA des cellules lymphoplasmocytaires de la muqueuse existe sous forme de dimère associé à un polypeptide appelé composant sécrétoire : dans la lumière intestinale, on trouve l'IgA sérique et l'IgA sécrétoire dont le rôle exact est encore mal connu.

Parmi nos 9 observations personnelles, nous avons effectué une électrophorèse des protéines sériques dans 7 cas, avec immunoélectrophorèse dans 5 cas (observations n° 2, 3, 4, 8, 9).

Les anomalies retrouvées à l'électrophorèse intéressent surtout - les alpha 2 globulines qui sont nettement augmentées dans 6 cas (observations n° 2, 3, 4 avec un pic à 20 % très net, 7 avec un pic à 17 %, 8 avec un pic à 16 %, 9)

- les alpha 1 globulines qui sont élevées dans 2 cas (observation 2 avec un chiffre à 8, observation 8 avec un taux de 10 %)

- les gamma globulines qui atteignent 30 % dans l'observation 8, 21 % dans l'observation 9 .

Parmi les 5 cas explorés sur le plan immunoélectrophorétique
- une augmentation nette des IgA est retrouvée dans 3 cas (observations 2, 4, 8).
- une élévation des IgG est notée dans 2 cas (observations 2, 8)
- les IgM sont augmentées dans 3 cas (observations 3, 4, 9)
- l'alpha 2 céruléoplasmine apparaît à un taux élevé dans 2 cas (observations 8, 9).

Dans l'observation 4, une 2ème immunoélectrophorèse est effectuée en période de rémission : il est intéressant de noter que les IgA et IgM sont nettement moins élevées que pendant la poussée évolutive.

Parmi nos 5 cas explorés, il apparaît donc que les différentes immunoglobulines sériques sont augmentées :

- dans 2 cas, ce sont les IgA et IgG (observations 2, 8)

- dans 2 cas, ce sont les IgM seules (observations 3, 9)

- dans 1 cas, ce sont les IgA et IgM (observation 4)

- COMMENTAIRES

Le trait histologique le plus caractéristique de la maladie de Crohn, le granulome, constitué d'éléments lymphoépithélio-gigantocellulaires avec phénomènes de phagocytose et d'endocytose nettement visibles en microscopie électronique, traduit certainement l'intervention de mécanismes immunologiques.

La question fondamentale est de savoir si ces réactions immunologiques sont favorables, protectrices, ou au contraire néfastes, si ces mécanismes immunitaires provoquent ou perpétuent la maladie.

1) Au cours de la maladie de Crohn, les perturbations principales intéressent l'immunité cellulaire qui semble déprimée : un certain degrè d'anergie démontré à la fois in vivo (BLACKBURN) (25), (VERRIER-JONES) (281), (WILLIAMS) (290) et in vitro (WALKER) (285), (BROWN) (34) dans la maladie de Crohn représente la différence immunologique principale avec la rectocolite ulcérohémorragique. Cette anergie relative est-elle responsable de l'affection ou représente-t-elle un phénomène secondaire résultant de la cause primitive de la maladie ?

Cette anergie pourrait peut-être s'expliquer par le " concept de symbody " décrit par APFEL, en 1969, (Bibl. Compl. 8). Ces symbodies seraient des glycoprotéines recouvrant les différents sites antigéniques, cachant les antigènes, éliminant donc leur expression antigénique. Les glycoprotéines pourraient-elles protéger le ou les agents déclenchants de la maladie de Crohn ? Puisqu'il existe une augmentation nette des glycoprotéines sériques dans les affections inflammatoires de l'intestin, FINK (101) suggère qu'une rupture dans le système " symbody ", avec une production excessive de " symbodies ", peut provoquer une modification des antigènes bactériens et ainsi changer leur expression immunologique. Le relâchement local des glycoprotéines pourrait provoquer l'autodestruction des cellules intestinales. La muqueuse, ainsi détruite, faciliterait l'entrée de nombreux antigènes bactériens, ce qui créerait un cercle vicieux responsable de la maladie. Mais cet intéressant concept

n'est que théorique : il n' ya pour le moment aucune preuve expérimentale de cette hypothèse.

2) D'autre part, si la cytotoxicité in vitro des lymphocytes de malades atteints de rectocolite ulcérohémorragique ou de maladie de Crohn est démontrée, l'existence d'une telle action in vivo n'est pas prouvée formellement.

Le rôle des bactéries intestinales, et notamment de certaines souches de colibacilles, semble primordial. En effet, SHORTER (251-252) a démontré, en 1970, que des lymphocytes sains incubés en présence d'un lipopolysaccharide extrait d'Escherichia Coli O 119 B 14 deviennent cytotoxiques in vitro pour des cellules coliques allogéniques, alors que des lymphocytes de patients atteints de rectocolite ulcérohémorragique ou de maladie de Crohn ont leur cytotoxicité réduite par une incubation préalable en présence d'extraits de ce même Escherichia Coli. Ces faits suggèrent une possible antigénicité croisée entre les extraits d'Escherichia Coli et les cellules coliques, et plaident en faveur du rôle des microorganismes intestinaux, notamment des coliformes, dans la pathogénie de ces 2 affections.

Il faudrait une meilleure compréhension des relations possibles in vivo entre les antigènes coliques et les bactéries intestinales.

L'antigénicité colique est-elle induite par l'incorporation de bactéries, de produits métaboliques de celles-ci ou de constituants de tissus coliques ? (THAYER) (267).

A partir de ces données expérimentales, il serait intéressant d'étudier les réactions obtenues en injectant en intradermique des extraits antigéniques d'Escherichia Coli O 119 B 14 chez les patients atteints de rectocolite ulcérohémorragique ou de maladie de Crohn. A notre connaissance, une telle étude n'a pas encore été rapportée à ce jour. Nous nous proposons de la réaliser dans l'avenir.

3) Sur le plan de l'immunité humorale il n'est pas prouvé que les anticorps anticôlon interviennent dans la pathogénie de la maladie de Crohn ou de la rectocolite ulcérohémorragique. Ils pourraient aussi représenter

une réponse immunologique secondaire à une atteinte intestinale primaire non immunologique, en jouant alors un rôle protecteur. Mais leur signification est très imprécise depuis la découverte par ZWEIBAUM (302) d'une allotypie des cellules muqueuses digestives. Les immunoglobulines sériques sont fréquemment élevées, soulignant l'importance des phénomènes immunitaires.

4) Enfin, dans quelle mesure, à quel niveau interviennent les facteurs immunogénétiques ?

En conclusion, à l'heure actuelle, l'intervention de phénomènes immunologiques complexes au cours des affections inflammatoires de l'intestin et notamment de la maladie de Crohn est certaine, mais leur signification reste imprécise.

Les bactéries intestinales, notamment certains colibacilles, jouent vraisemblablement un rôle à un niveau encore inconnu.

CHAPITRE CINQUIEME

TRAITEMENT MEDICAL

I N T R O D U C T I O N

Le traitement de la maladie de Crohn est très difficile puisqu'à ce jour son étiopathogénie nous échappe encore : les moyens thérapeutiques proposés sont nombreux puisqu'il n'existe pas de traitement spécifique susceptible de guérir la maladie.

Pour apprécier leur efficacité apparente, il faut être prudent, circonspect et tenir compte de l'évolution spontanée très capricieuse de la maladie : parfois flambante avec fistules digestives graves, parfois torpide, ne donnant une symptomatologie clinique qu'après de nombreuses années.

Le traitement médical reste une thérapeutique de choix de la maladie, mais s'il doit garder incontestablement sa place aussi longtemps que possible, il faut connaître les risques de l'utilisation prolongée des corticoïdes, des immunosuppresseurs et leurs limites pour ne pas être conduit à une chirurgie tardive pratiquée alors dans de mauvaises conditions. En effet, 80 à 90 % des malades finissent par être opérés à un moment quelconque de leur évolution. (KRAUSE) (160) ; sur les 113 malades de CRISMER (58), 102 sont opérés dans les 10 ans.

Quelques éléments récents ont redonné un nouvel élan à ce traitement médical :

- la possibilité d'une réépithélialisation des lésions coliques grâce au traitement corticoïde : GEFFROY (107) rapporte, en 1970, chez 5 malades opérés lors d'une rémission, la réépithélialisation de la totalité ou d'une partie de la muqueuse colique dans la mesure où les ulcérations ne dépassent pas la partie superficielle de la muqueuse, car si elles entament profondément cette tunique, elles évoluent vers la fistulisation et la chronicité.

- l'utilisation des immunodépresseurs, notamment de l'azathioprine.

- et surtout les essais de stimulation de l'immunité par la B C G thérapie, proposée initialement par GEFFROY en 1970 (108)

A partir de nos observations, au cours desquelles toutes les méthodes thérapeutiques ont été tentées, il nous a paru intéressant de faire le point du traitement médical actuel de la maladie de Crohn.

Nous envisagerons les différentes méthodes thérapeutiques, tenterons d'en dégager les principales indications et d'en apprécier les résultats.

I LE REPOS physique et moral est capital.

A lui seul, il a un effet favorable sur l'inflammation (LENNARD-JONES) (174), les douleurs abdominales et la diarrhée. La confiance malade-médecin est nécessaire. Il faut savoir prescrire les anxiolytiques à doses filées, les hypnotiques s'il existe des insomnies.

Nous avons utilisé les anxiolytiques ou sédatifs à petites doses chez 5 de nos 9 malades (observations 1, 3, 4, 6, 7).

Certains proposent même une psychothérapie chez les adolescents déprimés, anxieux (REINHART) (233), (WHYBROW (289).

II LA DIETETIQUE ET LES APPORTS VITAMINIQUES

A) Avant d'aborder ce chapître diététique proprement dit, il nous paraît intéressant de rappeler les conséquences métaboliques et nutritionnelles de la maladie de Crohn.

La dénutrition, parfois majeure au cours des poussées de la maladie, est dûe d'une part à l'anorexie, d'autre part aux troubles possibles de l'absorption intestinale en cas d'atteinte du grêle associés aux pertes exsudatives protéiques.

Sur le plan clinique, l'amaigrissement est parfois massif, avec véritable cachexie ; on note, de temps en temps une glossite avec stomatite par déficit vitaminique, infection ou mycose associées, les oedèmes par hypoprotidémie sont fréquents, de même que des crises de tétanie par hypocalcémie, aggravée souvent par une hypomagnésémie concomitante. Le malade est déshydraté à cause des pertes hydriques et sodiques en rapport avec la diarrhée, la faiblesse musculaire par hypokaliémie est parfois intense.

Ces troubles métaboliques peuvent entraîner, chez le jeune, un retard de croissance net. (SOBEL) (257).

CATTAN (44), dans sa thèse (1964) a fait une étude complète des troubles métaboliques rencontrés au cours de la maladie de Crohn.

a) Le syndrome de malabsorption :

Il est fréquent dans les localisations iléales étendues.

- BOOTH, en 1964, (26), discute les différents facteurs pouvant être à l'origine d'une malabsorption au cours de la maladie de Crohn : elle est retrouvée dans les formes iléales, et aggravée par les résections itératives ou les dérivations intestinales. Un transit très accéléré, des apports en graisses excessifs peuvent majorer aussi ce syndrome.

- DOTEWALL, en 1968, (77) recherche systématiquement un syndrome de malabsorption chez 30 patients atteints d'iléite de Crohn (dont 12 ont subi une résection intestinale). Il met en évidence une légère diminution de l'absorption des sucres par le test au D-Xylose, des troubles de l'absorption des graisses (15 fois sur 25) , une carence fréquente en vitamine B 12 (21 fois sur 24) car celle-ci n'est absorbée qu'au niveau du grêle terminal, un taux bas d'acide folique dans 6 cas sur 29 dont 3 avec anémie mégaloblastique.

- MEYNELL (204) insiste sur la fréquence de la carence en vitamine B 12, et cela bien souvent avant les manifestations cliniques ou hématologiques.

BOOTH préconise, chez les malades opérés, la surveillance systématique de l'absorption de la vitamine B 12, par le test de SCHILLING 6 mois après l'intervention si la résection est supérieure à 1,50 m de grêle.

- HOFFBRANT (133) rapporte un défaut d'absorption de l'acide folique chez 81 % des 64 maladies de Crohn étudiées (dosages des folates sériques, test au Figlu). Il invoque une insuffisance d'apport, une malabsorption jéjunale, même si la maladie se cantonne à l'iléon, un besoin accru en acide folique pour faire face à l'intense production cellulaire du processus inflammatoire.

- LAW (170), en 1969, rappelle la fréquence du déficit en magnésium dans la maladie de Crohn, fait déjà rapporté par PETERSEN (227) en

1963, ATWELL et DUTHIE, en 1964 (11) qui insistent sur l'importance de la carence magnésienne dans le métabolisme du calcium et du phosphore.

LAW, dans la même revue sur l'entérite régionale, fait une très bonne étude des perturbations du cycle entérohépatique des sels biliaires. BORGSTROM (28), en 1963, démontre que l'iléon est le site d'absorption des sels biliaires ; HOFMANN et SMALL, en 1967, (134) rapportent la fréquence des troubles du cycle entérohépatique des sels biliaires dans les formes jéjuno-iléales étendues, provoquant une absorption incomplète des sels biliaires, alors éliminés dans les selles. Leur passage exagéré irrite la muqueuse colique, ce qui accentue la diarrhée.

- HESS THAYSEN (128) insiste sur le rapport sérique acide glycocholique / acide taurocholique qui est très souvent élevé dans les iléites régionales, prouvant les troubles du cycle entérohépatique des sels biliaires. Ce taux, selon cet auteur, pourra guider le traitement.

b) Les pertes protidiques et hydroélectrolytiques

JEFFRIES (139), en 1962, WALDMANN, en 1966, (284) insistent en effet sur l'importance des pertes protidiques intestinales et hydroélectrolytiques qui prédominent en cas d'atteinte colique.

B) Après avoir rappelé ces quelques notions métaboliques intéressantes, étudions les mesures diététiques proprement dites qui sont capitales pour ramener un bon état général.

Tout d'abord, il est très important d'enquêter sur le régime du malade qui fait souvent spontanément un régime d'exclusion inapproprié.

1) En poussée aigüe, il est préférable d'éviter les repas importants et faire 6 à 8 petits repas par jour.

2) Le régime doit être un régime " d'épargne intestinale " pour diminuer les résidus coliques, excluant donc les aliments cellulosiques (notamment

les crudités). Il faut aussi proscrire les épices, les aliments faisandés ou fermentés qui sont des irritants, de même que le café.

3) L'apport calorique doit atteindre au moins 2.500 à 3.000 calories afin de lutter contre les troubles de l'absorption intestinale et la dénutrition.

D'une manière générale, le régime doit être hyperglucidique, hyperprotidique, mais pauvre en graisses. Il prend toute son importance chez les malades opérés avec résection intestinale.

4) Le lait semble mal toléré (CRISMER) (60), (STRUTHERS) (262) en 1965, (CADY) (40) en 1965, (DAHLQUIST) (70) en 1968, LAW (170) en 1969 : ils rapportent, grâce à des études histoenzymologiques de biopsies du grêle, un déficit de nombreuses disacharidases au cours de la maladie de Crohn, et parmi ces enzymes, c'est la lactase qui est le plus souvent diminuée.

TRUELOVE (272) pense que 1/3 des maladies de Crohn en poussée ont une hypolactasie, alors que l'activité lactasique est souvent normale lors des rémissions.

DAHLQUIST (70) conseille de pratiquer l'exclusion du lait, yaourts, fromages chez tous les sujets atteints de maladie de Crohn. Si cette suppression lactée entraîne une amélioration (notamment de la diarrhée), il faut la continuer, au moins lors des poussées aigües.

TRUELOVE (272) propose un test de réalisation simple. Il fait abosrber au patient un repas glucidique avec du lactose et de la baryte ; le malade étant couché ensuite pendant une heure, un cliché d'abdomen sans préparation est pratiqué. Lorsqu'il existe un déficit en lactase intestinale, il y a une dilution très rapide de la baryte dans le grêle. Ce test à la baryte, très simple, permet d'apprécier l'activité lactasique intestinale.

5) Sur le plan des lipides, l'apport de triglycérides à chaînes moyennes, en cas de stéatorrhée, permet d'améliorer l'absorption des graisses. (SENIOR) (244). De plus, BOOTH (26), en 1964, TREMOLIERES (271), en 1970, proposent un régime pauvre en graisses, de l'ordre de 40 à 60 g de lipides par jour, dont la moitié est constitué de triglycérides à

chaînes moyennes. En effet, une stéatorrhée peut intervenir au cours de maladies de Crohn étendues, et celle-ci est alors augmentée par un régime riche en lipides, ce qui aurait, en plus, pour conséquence, d'entraîner une carence en vitamines liposolubles A, D, K avec baisse de la calcémie.

6) Sur le plan des protides, il faut assurer un régime hyperprotidique supérieur à 120 g par 24 heures pour apporter suffisamment de calories en raison de la baisse des lipides et surtout pour lutter contre les pertes protidiques intestinales. Les anabolisants protidiques peuvent également être associés.

7) Nous avons vu que le passage exagéré des sels biliaires dans le côlon irrite la muqueuse et accentue la diarrhée. Les résines fixant les sels biliaires comme la cholestyramine (Cuémid ou Questran) permettent de diminuer cette diarrhée (ROWE) (238) dans la mesure où l'élimination des graisses fécales est inférieure à 20 g par jour. Mais ce traitement ne peut être que temporaire et discontinu, étant donné le risque de déplétion du pool des sels biliaires, pouvant alors provoquer des troubles de l'absorption des vitamines liposolubles, notamment de la K 1.

8) Les apports vitaminiques sont essentiels, notamment chez les malades soumis à des résections iléales étendues ; mais la possibilité de syndrome de malabsorption existe en dehors de toute résection.
- La vitamine B 12 devra être administrée systématiquement et à vie chaque fois que l'iléon terminal aura été réséqué, notamment dans les hémicolectomies droites, afin d'éviter les complications neurologiques et hématologiques. Si la dernière anse est atteinte, il faut surveiller périodiquement le taux de B 12.
- De fortes doses d'acide folique doivent être données devant toute poussée évolutive de la maladie, puisqu'il est diminué dans 80 % des atteintes iléales (voir plus haut.)
- La vitamine C sera systématiquement prescrite en raison du régime pauvre en crudités.
- Des vitamines du groupe B pourront également être données car on connaît la fréquence des carences en B 1 B 6 chez tous les sujets dénutris.

Un dosage de la pyruvicémie aidera à objectiver un déficit en B 1.

9) Enfin, l'administration de minéraux (magnésium en intra-veineux à la dose de 50 mEq/ litre de glucose isotonique ou en sirop sous forme d'acétate de magnésium à la dose de 1,5 mg par ml, calcium, potassium), de fer est souvent nécessaire afin de corriger les troubles électrolytiques et l'anémie par spoliation.

Ces notions générales ont été appliquées chez nos malades, mais nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer la cholestyramine.

III LES PANSEMENTS INTESTINAUX

Les sels de Bismuth notamment, le kaolin, l'actapulgite sont d'un intérêt certain au cours des phases aigües.

Le Bismuth a été utilisé à un moment quelconque de l'évolution chez 5 malades (observations 1, 2, 4, 6, 8). Il est difficile de juger son efficacité propre car il n'a jamais été prescrit isolément.

Les antispasmodiques (dérivés de l'atropine, papavériniques) sont à prescrire pendant les périodes douloureuses.

Les antidiarrhéiques symptomatiques, type Diarsed, sont parfois intéressants comme adjuvants à la période initiale du traitement.

IV LES ANTI-INFECTIEUX

Nous avons vu précédemment que malgrè les travaux de MITCHELL et REES notamment (205), aucun germe n'a pu être individualisé jusqu'à présent dans la recherche étiopathogénique de la maladie de Crohn. Il n'existe donc aucun traitement anti-infectieux spécifique.

Les sulfamides et antibiotiques intestinaux ne sont donc que des adjuvants et permettent de traiter les surinfections associées

pratiquement constantes des ulcérations muqueuses envahies par la flore intestinale pathogène. Ils sont surtout utiles dans les poussées aigües fébriles et associés à la corticothérapie. Ils ont souvent un effet rapide sur la température, et parfois font rétrocéder les signes de subocclusion. (RUYTERS) (240).

1) La sulfamidothérapie

Actuellement, la plupart des auteurs préfèrent la Salazosulfapyridine (Salazopyrine) qui associe l'effet antiinfectieux du sulfamide à l'action antiinflammatoire de son radical salicylé. (DEMOLE) (72). La dose usuelle est de 3 à 5 g par 24 heures.

GOLDSTEIN (116) publie récemment, en 1971, une étude portant sur 40 cas traités uniquement par la Salazopyrine : 10 ont une amélioration clinique franche, avec, dans 4 cas, une régression simultanée des signes radiologiques.

La Salazopyrine est hélas parfois mal tolérée sur le plan digestif provoquant notamment des nausées et des vomissements. Ce traitement doit faire cependant l'objet d'une surveillance hématologique en raison des risques rares de leucopénie, notamment s'il est associé aux immunodépresseurs. De plus, les sulfamides peuvent provoquer les accidents hémolytiques graves, lorsqu'il existe chez certains malades et notamment dans les formes familiales un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase.

SHEEHAN (245) rapporte, en 1967, au cours de 5 maladies de Crohn un déficit érythrocytaire en G 6 P D.

Dans notre série, 7 malades sur 9 ont été soumis à la Salazopyrine. Nous avons prescrit ce médicament dans les formes récentes, en l'essayant toujours avant toute autre thérapeutique, et le plus souvent, en association avec l'aspirine (observations 2, 6, 7, 8, 9).

Les résultats sont bons pour les formes peu évolutives (observation 6, 8), les poussées étant alors jugulées en quelques semaines, mais pour les formes sévères, ils sont décevants (observations 4, 7).

2) Les antibiotiques intestinaux

Il est préférable d'utiliser la néomycine ou la colimycine per os, qui ne sont pas absorbables.

3) Les antibiotiques généraux

Ils ont leur intérêt dans les formes surinfectées, avec masse abdominale palpable (observations 2, 6), dans les formes subocclusives pour agir sur la composante infectieuse. Ils doivent être prescrits avec circonspection, en fonction de la coproculture et de l'antibiogramme pour ne pas sélectionner un germe résistant.

Les anti-fungiques sont parfois utiles.

V L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

L'aspirine a été proposée en raison de son action anti-inflammatoire dans le traitement de la maladie de Crohn par CHANCINE , en 1968, (48) à des doses fortes de 8 à 12 g par jour, puis plus faibles de 4 à 8 g par jour ; il rapporte 10 cas traités par l'aspirine seule : 3 fois, il y a eu une intolérance gastrique avec vomissements, ce qui a obligé à diminuer les doses autour de 6 g/J. Cet auteur réserve le traitement salicylé aux poussées aigües et obtient de bons résultats sur les douleurs abdominales, la diarrhée, la vitesse de sédimentation. Dans les formes évoluées, son action n'est que très aléatoire et il faut rappeler que l'aspirine n'est pas sans danger, notamment sur le plan gastroduodénal, en provoquant les accidents hémorragiques bien connus.

L'aspirine a été utilisée dans 5 cas de nos observations, à une posologie de 2 à 6 g par jour. Dans les formes évolutives, sévères, même associée à l'azathioprine, elle est inefficace alors qu'elle peut induire des rémissions dans les formes mineures (observations 6, 8).

VI LA RADIOTHERAPIE ANTI-INFLAMMATOIRE

Elle a été proposée par BOPP et BARGEN, en 1950, (27) qui rapportent 20 bons résultats avec disparition des symptômes, et reprise de la vie professionnelle, 14 améliorations modérées et 7 échecs.

Sept ans plus tard, BARGEN (19) publie 150 observations avec 70 % d'améliorations. CRISMER (60) relate, en 1968, 4 bons résultats sur 7 patients traités. Par contre, GRAY (119), YARNIS pensent que cette radiothérapie ne présente pas d'intérêt. FRUIN (106) signale, de même, que celle-ci est à abandonner au cours de la maladie de Crohn.

Il est évident que cette méthode est contre-indiquée formellement chez la jeune femme en raison du risque gonadique. A l'heure actuelle, cette méthode est abandonnée. Aucun de nos malades n'a subi de radiothérapie.

VII LA CORTICOTHERAPIE

Elle est utilisée à titre inflammatoire ; si son action est indéniable sur l'état général, son intérêt sur la poussée évolutive elle même est beaucoup plus incertain.

- Elle a été proposée, dès 1951, par MACHELLA et HOLLAN (193), par GRAY (119) à la même époque qui, en utilisant l'A C T H, ont obtenu de bons résultats. CRISMER (57) rapporte, en 1959, 8 maladies de Crohn évoluant favorablement grâce aux corticoïdes.

- Mais dès 1952, SAUER (243), utilisant l'A C T H chez 12 patients, fait part de son scepticisme quant à la réalité des améliorations obtenues : les rémissions n'auraient-elles pas été spontanées ?

- SPARBERG et KIRSNER (259) étudient, en 1966, l'action prolongée de la corticothérapie per os ou de l'A C T H pendant au moins 6 mois chez 54 malades atteints d'entérite régionale, excluant donc toute localisation

colique. Ils obtiennent un très bon effet à court terme sur la diarrhée, les douleurs, la perte de poids, la fièvre dans 97 % des cas, à long terme dans 50 % des cas. Les malades ayant plusieurs symptômes réagissent moins bien que ceux qui n'ont qu'un symptôme. L'intervention est nécessaire dans 30 % des cas, après 6 mois de traitement continu.
La dose d'attaque est de 30 mg de prednisone par jour, la dose d'entretien moyenne autour de laquelle les signes récidivent est de 10 mg par jour. Parmi les 12 cas où les corticoïdes sont arrêtés, il y a 7 récidives dont 4 nécessitent une intervention.

La moitié des malades n'a aucune amélioration radiologique, et dans 1/3 des cas, il y a même une aggravation du segment initialement atteint. De plus, il y a 22 complications du traitement corticoïde dont 9 ulcères gastroduodénaux, 7 hypertensions artérielles, 3 syndromes oedémateux, 2 troubles psychiques. Une corticothérapie préventive pour éviter une récidive après intervention chirurgicale échoue dans les 8 cas où elle est tentée. Ces auteurs concluent que la tendance de la maladie à rechuter n'est pas modifiée par les corticoïdes.

- HOWELL-JONES, LENNARD-JONES et LOCKHART-MUMMERY, en 1966, (136) traitent 30 maladies de Crohn par les corticoïdes. Ils obtiennent une amélioration immédiate dans 22 cas (70 %) mais les résultats à long terme sont nettement moins satisfaisants : 8 interventions, 4 décès, 7 doivent continuer les corticoïdes, 3 seulement peuvent arrêter le traitement ; de plus, parmi ces 22 cas, il y a 5 complications majeures de la corticothérapie.

- THAYER, en 1970, (268) obtient avec des doses de 30 à 40 mg de prednisone de bons résultats initiaux sur la scène clinique dans les 2/3 des cas, mais à long terme, les résultats ne sont pas encourageants.

- FIELDING et COOKE, en 1970, (99) publient les résultats d'une importante étude portant sur une série de 89 sujets soumis au traitement hormonal et sur une série de 158 sujets non soumis à cette thérapeutique. Sur 247 malades suivis depuis 25 ans, ils utilisent la corticothérapie dans 89 cas : 32 % des cas reçoivent l'A C T H seule ; 26 % la prednisone

seule, 35 % l'association Prednisone orale-A C T H ; dans 6 cas d'atteinte rectale enfin, les corticoïdes sont prescrits en lavements. L'effet immédiat est satisfaisant dans 76 % des cas, mais l'effet à long terme est nettement moins bon (31 % de rechutes à 6 mois ; 4 % à 12 mois). Ces résultats semblent meilleurs avec l'A C T H au long cours qu'avec la Prednisone.

En étudiant comparativement les 89 malades soumis aux corticoïdes et les 158 patients non traités par cette thérapeutique, le risque de résection est multiplié par 2 dans le groupe des malades traités aux corticoïdes (10 % la 5ème année contre 5 % dans l'autre groupe).

Si le taux de mortalité du groupe sans corticoïdes est de 3, celui du groupe avec corticoïdes est de 8.

De plus, les complications de cette thérapeutique sont nombreuses : sur 89 malades, il y a 15 complications majeures (hémorragiques, infectieuses, hypertensives...)

Ces avis pessimistes sur l'intérêt des corticoïdes nous amènent à discuter <u>leurs indications</u> :

1) Dans la première poussée de la maladie, quelle que soit la localisation des lésions, les corticoïdes seront prescrits :

- lorsque le diagnostic est pratiquement certain cliniquement et radiologiquement.
- lorsque les signes généraux et cliniques ont résisté à un traitement antiinflammatoire mineur associé aux pansements intestinaux.
- lorsque les segments atteints sont très importants, surtout s'il y a un syndrome de malabsorption.
- afin d'améliorer les conditions préopératoires, et de confier au chirurgien un malade aux lésions " refroidies ".
- lorsqu'il y a des signes systémiques comme des signes articulaires, oculaires, cutanés.
- lorsque les malades ne présentent pas de complications chirurgicales type fistules, perforations, hémorragies importantes, occlusions.

2) Ils s'imposeront dans toutes les récidives post opératoires, afin de retarder au maximum l'échéance d'une nouvelle résection. Le traitement systématique post-opératoire est inutile car on sait que les corticoïdes sont inefficaces pour prévenir les rechutes (SPARBERG et KIRSNER) (259)

Si ce traitement corticoïde n'est plus efficace rapidement sur le plan clinique, il faut l'arrêter pour discuter une nouvelle indication éventuelle dans 3 à 6 mois. Il est préférable de les utiliser pendant de courtes périodes pour éviter les complications secondaires. Mais la preuve de leur efficacité reste à démontrer : en effet, aucune étude prospective en double aveugle n'a été rapportée à ce jour.

Si les résultats initiaux semblent favorables chez 2/3 des malades, (amélioration clinique, radiologique et anatomique : GEFFROY (107) a observé dans 5 cas une réépithélialisation des lésions muqueuses) les résultats à court terme le sont déjà moins et les résultats à long terme semblent nettement défavorables.

Nos résultats personnels :

La corticothérapie a été utilisée chez 3 malades sur les 9 que comporte cette série : 2 fois par voie générale (Prednisone : observation 1, A C T H : observation 3) et 2 fois par voie locale en lavement (Betnesol soluté rectal : observations 3, 4).

- Chez le malade n° 1, la prednisone est prescrite après dérivation chirurgicale du segment intestinal pathologique, à la dose de 40 mg/j pendant 4 mois. L'amélioration est rapidement obtenue tant sur le plan clinique, biologique que radiologique avec diminution de l'extension des lésions. La posologie est ensuite diminuée à 20 mg/j, ce qui provoque un érythème noueux avec douleurs scapulaires droites. Avec une dose journalière de 30 mg, tout s'amende. Ensuite, la prednisone est diminuée très progressivement jusqu'à 5 mg/j, puis 2,5 mg/j pendant 2 ans. L'état clinique reste excellent. La corticothérapie est alors supprimée en raison d'un ulcère du bulbe révélé par des melaenas.

Par la suite, les poussées évolutives se succèdent, conduisant à l'hémicolectomie droite.

- chez le malade n° 3, l'association A C T H-Betnesol soluté rectal permet d'obtenir une amélioration nette en un mois, avec notamment une inflammation moins importante des orifices fistuleux périanaux, une diminution remarquable des anomalies rectoscopiques. Malheureusement, 2 mois plus tard, une perforation rectale au cours d'un lavement baryté impose la résection colique segmentaire et la sigmoïdostomie définitive.

- chez le malade n° 4. la 1ère poussée évolutive rétrocède en quelques semaines grâce à l'association Salazopyrine-Betnesol. L'amélioration se fait sur le plan clinique et radiologique, ce qui prouve que le Betnesol rectal a aussi une action générale par diffusion, puisque les localisations initiales de la maladie se situent au niveau du transverse et de l'angle droit. Ensuite, plusieurs poussées se succèdent avec une altération profonde de l'état général. Devant l'échec de ce traitement, une B C G thérapie est tentée, sans plus de succès, ce qui nous a imposé la chirurgie.

En résumé : - 1 fois le résultat est très bon, avec un recul de 2 ans, mais la corticothérapie doit être interrompue en raison d'un ulcère du bulbe (observation 1).

- 1 fois le résultat est bon après un traitement de deux mois, mais une perforation rectale au cours d'un lavement baryté impose la chirurgie (observation 3)

- 1 fois enfin, si les résultats initiaux au cours de la 1ère poussée sont favorables, les résultats à moyen terme avec rechutes successives sont très décevants (observation 4).

VIII TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Nous avons étudié précédemment, au chapitre des théories pathogéniques les aspects immunologiques actuels de la maladie de Crohn. Seule une hypothèse immunitaire permet d'expliquer les manifestations systémiques extra intestinales de la maladie telles les uvéites, les arthrites, les érythèmes noueux. SHOFIELD (248) démontre, en 1969 chez des patients atteints de maladie de Crohn la localisation du complément et d'immunoglobines autour des artères des parois intestinales pathologiques. La réaction granulomateuse épithélio giganto-cellulaire, l'importance de l'infiltration de la sous-muqueuse en lymphocytes témoignent certainement de l'intervention de phénomènes immunitaires mais leur signification reste imprécise : sont-ils le témoin d'une réaction favorable, protectrice de défense ou au contraire ont-ils un effet néfaste, provoquant et perpétuant la maladie ?

De nombreux auteurs ont tenté un traitement immunodépresseur, en se basant sur cette 2ème hypothèse selon laquelle les réactions immunologiques seraient néfastes, directement responsables de la maladie.

1) Rapports des différents auteurs

- WINKELMAN et BROWN, en 1965 (295) sont les premiers utilisateurs de cette thérapeutique en prescrivant une moutarde azotée, un alkylant , la méchlorétamine à 13 patients atteints de maladie de Crohn : ils obtiennent 9 améliorations immédiates avec fermeture de fistules chez 2 malades.

Par la suite, d'autres auteurs utilisent la 6 mercaptopurine ou Purinéthol et surtout l'azathioprine dérivé imidazolé de la 6 mercaptopurine (ou Imuran-Imurel) qui semble le médicament de choix : il a une action lente, constante, il est surtout efficace dans la suppression des réponses d'hypersensibilité retardée en agissant sur les T-lymphocytes, et enfin il semble moins leucotoxique que les alkylants.

- BROOKE et HOFFMANN, en 1969 (31) tentent l'azathioprine chez 6 malades réfractaires aux formes classiques de traitement médical (corticoïdes, Salazopyrine) ou chirurgical, 4 de ces malades étant atteints de fistules digestives graves dont 2 étaient considérées comme intraitables ; dans les 6 cas, l'amélioration est spectaculaire avec transformation de l'état

général, diminution du nombre des selles, fermeture rapide des fistules, et cela, après un recul de 6 mois. L'abandon du traitement pendant quelques jours, dans un cas, a été suivi de la réouverture de la fistule en voie de cicatrisation. Le traitement, à la dose de 4 mg/kg pendant 10 jours, puis de 2 mg/kg est continué tant qu'il n'y a pas de leucopénie. (Ces auteurs pensant que l'immunosuppression peut être réalisée sans leucopénie, alors que d'autres auteurs comme JONES (145) pensent que cette leucopénie est nécessaire à l'action thérapeutique)

Ces auteurs concluent que ces résultats sont encourageants et que les immunodépresseurs peuvent être utiles dans les cas aigüs, graves, où le risque chirurgical est important chez des malades dénutris. Cette thérapeutique permet ainsi de surseoir à une chirurgie mutilante, surtout chez des malades jeunes.

- AVERY-JONES (13) en 1969, utilise l'azathioprine en l'associant avec de petites doses de corticoïdes chez 10 malades ne répondant pas aux autres formes de traitement : 4 patients sont améliorés, très nettement avec 1 guérison de fistules multiples, 2 n'obtiennent aucun résultat, 4 ont un effet incertain.

- LAMBERMONT en 1970 (168) rapporte 2 cas d'évolution favorable sous immunosuppresseurs : dans la 1ère observation, les corticoïdes sont associés au Purinéthol, dans la 2ème observation, l'imuran est prescrit seul. Pour cet auteur, avant d'envisager une chirurgie mutilante surtout chez le jeune, un tel traitement doit être tenté.

- KASPER, en 1970 (146) de même, publie 2 observations d'évolution favorable grâce à l'azathioprine, alors qu'un traitement associant Salazopyrine, corticoïdes échoué : Le bon résultat thérapeutique est affirmé cliniquement et radiologiquement dans les 2 cas, histologiquement dans 1 cas.

- DRUCKER et JEEJEEBOY, en 1970 (78) traitent 9 malades à faible dose (1,5 mg/kg par jour d'azathioprine pendant 8 à 16 mois) Dans 7 cas, il y a une malabsorption, dans 4 cas des fistules multiples avec évolution entre 2 et 15 ans. Dans les 9 cas, l'effet est bon, avec une amélioration clinique et radiologique en 4 à 9 semaines, après le début du traitement.

- BROWN , en 1970, (33) utilise de faibles doses d'azathioprine chez 20 malades atteints de formes sévères ayant nécessité souvant plusieurs interventions. L'effet thérapeutique ne peut être apprécié que chez 12 malades car 6 sont traités par l'association azathioprine-corticoïdes-aspirine. Sur ces 12 cas exploitables, un résultat très satisfaisant n'est obtenu que dans 5 cas. L'auteur conclue que cela est néanmoins encourageant pour justifier de nouvelles études.

- WILLOUGHBY, en 1971 (292) étudiant 22 cas dont 11 sont traités depuis quelques mois par la prednisone, pense que l'azathioprine est efficace et que son association aux corticoïdes est utile.

- FAUSA, en 1971, (96) rapporte de même, grâce à l'azathioprine 7 améliorations franches sur 9 cas graves, réfractaires au traitement corticoïde ou chirurgical. Il obtient 2 fermetures de fistules.

Mais l'enthousiasme suscité par une telle thérapeutique fait rapidement place à la réserve.

De nombreux auteurs sont sceptiques quant à l'action bénéfique dûe à l'immunosuppression proprement dite car on connaît les actions adjuvantes des immunosuppresseurs et notamment leur effet anti-inflammatoire, et soulignent les dangers d'une telle thérapeutique. En effet, aucune étude en double aveugle n'est réalisée et l'on connaît les variations évolutives spontanées de la maladie.

- BROOKE, en Novembre 1970, (52) rapporte, dans une étude très détaillée, 24 cas avec des résultats moins spectaculaires que ceux de sa première publication. Chez 19 malades, l'amélioration est notable. La durée du traitement est de 5 à 21 mois, la posologie de 4 mg/kg par jour pendant 10 jours, puis de 2 mg/Kg par jour.

Les résultats sont encourageants au début de la maladie (spécialement pour l' atteinte colique), lors des rechutes, dans les fistules, et dans le traitement associé à la chirurgie pour prévenir les rechutes notamment fistuleuses.

L'azathioprine seule est inefficace :

- en présence d'une masse inflammatoire, fixée
- quand le bilan radiologique montre une perte du relief muqueux considérable : les " cobble-stones ", correspondant à des ilôts de muqueuse intacte bien qu'oedémateuse, indiquent que la " guérison " par un traitement médical devrait intervenir. Un long et étroit segment, sans cobble-stones est donc une indication de résection qui doit être suivie par l'azathioprine.

Pour cet auteur, l'association résection-azathioprine semble être la meilleure thérapeutique.

Il est intéressant de signaler qu'un malade a rechuté après prise d'Endoxan pendant 1 mois, de façon accidentelle, alors que ce même malade a eu un effet nettement bénéfique avec l'Imuran plusieurs fois ; en outre, l'arrêt du traitement provoque une poussée évolutive, facilement contrôlée ensuite par la reprise de l'Imuran.

- En Décembre 1971, en réponse à l'article de BROOKE, RHODES (236) publie un travail important sur 14 malades étudiés en double aveugle :

Il obtient 2 améliorations franches avec l'azathioprine
3 améliorations franches avec le placebo.

Dans les 9 cas restants, il n'y a aucune modification pour 3 malades avant et après traitement par l'azathioprine, qui, au contraire, pour 6 malades, s'accompagne d'une aggravation par rapport à l'état antérieur ; 2 fistules sur 11 guérissent ; 4 fois le traitement est arrêté en raison d'une leucopénie.

Cet auteur souligne en outre les dangers de cette thérapeutique, notamment le risque cancérigène et les compare aux risques d'une corticothérapie au long cours. Il n'est pas convaincu de l'efficacité de ce traitement qui, de toute façon, ne peut être tenté que lorsque toutes les autres thérapeutiques ont échoué.

- COOKE (56), dès Décembre 1970, est très réserve quant à l'utilisation de l'azathioprine dans la maladie de Crohn, puisqu'on ne connaît pas son étiopathogénie. Il rappelle les risques d'une telle médication.

- ARDENJONES, en Février 1971, (10) publie 4 évolutions favorables sur 6 cas traités par l'azathioprine, mais insiste sur les complications infectieuses possibles (1 septicémie, 1 cas avec microabcès pariétaux majeurs). Il pense que cette thérapeutique ne doit être utilisée qu'avec grande prudence.

-PATTERSON, en Avril 1971 (222) rapporte 15 cas choisis après échec de la Salazopyrine et des corticoïdes, dont 5 récidives avec colectomie : 8 malades seulement sont améliorés. Cet auteur pense aussi que ce traitement ne doit être entrepris qu'après avoir essayé tous les autres.

- LENNARD-JONES (175), du St Mark's Hospital de Londres, en Mars 1972, analyse les résultats de 25 cas sévères traités par l'azathioprine. Dans tous ces cas, les médications habituelles ou la chirurgie ont échoué :

- 9 fois, l'amélioration est franche après un traitement moyen de 17 mois.

- 6 fois, le résultat est incertain après un traitement moyen de 8 mois.

- 3 fois, le traitement est arrêté en raison d'effets secondaires.

- 7 fois, enfin, ce traitement est un échec avec même aggravation des lésions.

Cet auteur conclue que seule une fraction des malades peut bénéficier de l'immunodépression. Dans les cas sévères, il lui semble raisonnable de tenter une telle thérapeutique tout en mesurant ses risques Il souhaite que de nouvelles études en double aveugle soient réalisées.

- VACHON, enfin, en Mars 1973 (275) rapporte 9 malades traités par l'azathioprine depuis 1969. La posologie moyenne est de 200 mg/j jusqu'à l'amélioration clinique, le traitement étant ensuite poursuivi à doses dégressives (150 mg puis 100 mg, 50 mg).

La salazopyrine est systématiquement associée pour prévenir une infection secondaire, les corticoïdes étant utilisés dans 2 cas, en début de traitement. L'hémogramme est contrôlé chaque semaine.

Chez les 9 malades, les résultats sont très encourageants, avec disparition du syndrome diarrhéique et transformation de l'état général, en particulier dans les formes coliques.

L'auteur compare les résultats de son service avant et après 1969 :

- avant 1969, sur 15 malades observés dans le service, 13 ont dû être opérés, 2 seulement ont eu un bon résultat avec corticoïdes-salazopyrine.

- depuis 1969, le nombre des opérés n'est que de 2 sur 9 (1 laparotomie exploratrice car lésions diffuses du grêle ne permettant ni exérèse, ni dérivation, 1 hémicolectomie droite avec rechute précoce, d'évolution favorable grâce à l'azathioprine).

D'après ces différentes publications, on peut analyser l'action de l'azathioprine dans les cas favorables :

- sur le plan clinique, la rémission de la diarrhée, de la température se fait en 5 à 10 semaines après le début. BROWN (33) signale même la régression d'une arthrite et d'un érythème noueux. La reprise pondérale est importante. La fermeture possible de fistules est un élément très intéressant : DRUCKER (78) rapporte 3 fistules fermées sur 4, BROOKE (32), PATTERSON (222).
- sur le plan radiologique, la perte des haustrations coliques, l'aspect rétréci, figé des anses grêles persistent souvent. L'évolution est donc moins favorable, surtout en ce qui concerne le grêle.

2) Effets secondaires : incidents, accidents possibles :

- les nausées sont fréquentes, surtout pendant la lère semaine du traitement, avec parfois vomissements, souvent faciles à contrôler par les traitements classiques. Mais LENNARD-JONES a dû arrêter le traitement dans 1 cas sur 25.

La toxicité hépatique peut provoquer des hépatites, en particulier cholostatiques.

- Des éruptions cutanées, des épisodes fébriles avec myalgies et arthralgies sont signalés par PATTERSON, BROWN, LENNARD-JONES (dans 2 cas sur 25).
- Les accidents hématologiques sont les plus fréquents en raison de la toxicité médullaire du produit, avec possibilité d'aplasie médullaire très grave. PATTERSON signale 5 leucopénies inférieures à 3.000 sur 22 cas traités, BROWN 3 sur 18 cas, BROOKE 5 sur 24 cas. LENNARD-JONES, avec une dose de 4 mg/kg/j pendant 10 jours, puis de 2 mg/kg/j et un contrôle sanguin hebdomadaire, n'a aucune complication.
- Le risque infectieux est possible, puisque les lymphocytes sont détruits directement. BROOKE rapporte 1 septicémie à Escherichia Coli, 1 septicémie à Klebsiella d'évolution favorable, de même que ARDEN-JONES. NORTHFIELD (216) publie, en 1972, le développement d'un abcès intra-abdominal en 2 occasions, à un an d'intervalle chez un malade traité par l'azathioprine.

L'association systématique de Salazopyrine suffit à prévenir ce risque (VACHON).

- Le risque oncogène de tout traitement immunodépresseur doit être présent à l'esprit. Il est bien connu chez les malades ayant subi des transplantations d'organe. PENN (223) évalue à 5 % la fréquence des tumeurs malignes apparues chez les transplantés rénaux aux immunodépresseurs (azathioprine, sérum anti-lymphocytaire). PATTERSON rapporte un carcinome sur la pièce de colectomie d'une rectocolite ulcérohémorragique évoluant depuis 10 ans et traitée par l'azathioprine depuis 2 ans. COOKE, de même, souligne les dangers cancérigènes d'une telle médication. KRAFT (156) lui aussi insiste sur les risques cancéreux provoqués par les perturbations de l'homéostasie immunologique.
- Enfin, le risque tératogène ne peut être exclu. Il faut conseiller pendant la durée du traitement l'usage d'un contraceptif, bien que des femmes traitées par l'azathioprine aient accouché d'enfants normaux. On sait, en effet, que ce médicament produit expérimentalement chez les souris des fissures palatines et des troubles de l'hématopoïèse. BROOKE a arrêté l'azathioprine dans un cas en raison d'une grossesse qui s'est ensuite bien déroulée.

3) Essai d'interprétation

Dans une maladie d'évolution aussi capricieuse, il est très difficile de juger l'efficacité d'une thérapeutique. Seuls RHODES (236), WILLOUGHBY

(292) ont effectué un travail en double aveugle : leurs résultats sont décevants.

A l'heure actuelle, il y a moins de 200 cas traités par l'azathioprine dans la littérature mondiale.

- Aux doses utilisées (2 mg/ Kg/ j en moyenne), l'azathioprine semble incapable d'inhiber un état d'hypersensibilité retardée établie.

On sait, par contre, que l'effet anti-inflammatoire de ce médicament est très important. Il est très difficile d'évaluer la part respective de l'action immunodépressive et de l'action anti-inflammatoire (BACH (15). Les résultats bénéfiques obtenus chez certains malades ne sont-ils pas dûs simplement à cette action anti-inflammatoire ?

On ne peut, d'autre part, préjuger des résultats à long terme, car le recul de cette thérapeutique est encore insuffisant (la plupart des publications datent de 1969).

4) Il est très difficile de préciser les indications de ce traitement puisque l'opinion des auteurs est très variable, parfois contradictoire. on peut tenter l'azathioprine :

- dans les formes très sévères, en poussées plus ou moins permanentes, rebelles aux corticoïdes, à la salazopyrine, chez les malades très dénutris où le risque chirurgical est majeur afin de gagner du temps et permettre la réanimation mais il faut savoir qu'une masse fixée. très inflammatoire constitue une contre-indication à ce traitement.

- dans les formes compliquées de fistules uniques ou multiples, lorsque l'on sait qu'elles contre-indiquent formellement les corticoïdes : plusieurs auteurs ont en effet rapporté des guérisons inespérées (voir les références citées plus haut).

- dans la prévention des fistules après la chirurgie

- et aussi en association avec les corticoïdes à petites doses (BROOKE, WILLOUGHBY) afin de pouvoir diminuer la dose de ceux-ci.

Il faut noter, pour être complet, que certains auteurs essaient actuellement le sérum anti-lymphocytaire dans la maladie de Crohn. (KRAFT (156), mais aucun résultat n'est encore publié.

5) Nos résultats personnels

Nous n'avons prescrit l'Azathioprine (à la dose de 100 mg/j) que dans un seul cas (observation N° 2) devant l'échec de l'association Salazopyrine-Aspirine. Nous avons choisi cette thérapeutique, car c'était, à l'époque en 1970, la seule solution médicale avant la chirurgie que l'on tentait de repousser le plus longtemps possible. En 3 mois, la rémission est complète sur le plan clinique (disparition des douleurs, 1 selle moulée par jour). La posologie est ensuite diminuée à 50 mg/j en raison d'une leucopénie. L'Azathioprine est stoppée 7 mois plus tard en raison de modifications chromosomiques apparues sur le caryotype, examen demandé en raison de l'hyperplaquettose dans le cadre du bilan d'un syndrome myéloprolifératif.

Le résultat est très bon, tant sur le plan clinique, biologique que radiologique : seul le caecum reste pathologique alors qu'au début, côlon droit, transverse et angle gauche étaient atteints. Un an plus tard une nouvelle poussée est facilement jugulée par la Salazopyrine. Le recul actuel est de 3 ans.

IX LE TRAITEMENT PAR LE B.C.G.

1) ORIGINE

Le traitement a été proposé pour la 1ère fois, en Janvier 1969 par les auteurs rouennais : GEFFROY, COLIN, CHARVET qui en publient les 1ers résultats en 1970 (108), puis en 1971 (109).

Nous avons vu précédemment que les très nombreux travaux immunologiques sur la maladie de Crohn ne sont pas tous concordants. Pour GEFFROY, la composante épithélio-giganto-cellulaire du granulome, l'infiltration lymphoïde semblent traduire un mécanisme immunitaire cellulaire utile, protecteur contre le matériel antigénique. Le B.C.G. par son effet adjuvant de l'immunité, grâce à l'inoculation de mycobactérie, pourrait augmenter ou orienter la réponse immunitaire de l'organisme et ainsi aboutir à la neutralisation de l'agent responsable.

Puisque l'on connaît la possibilité d'une réépithélialisation des ulcérations intestinales, ce qui traduit une guérison localisée, on peut espérer obtenir une telle action par l'intermédiaire d'une stimulation de l'immunité grâce au B.C.G. dont la propriété principale est de multiplier les cellules immunocompétentes (histiocytes, lymphocytes, macrophages, plasmocytes), favorisant ainsi la réponse immunologique cellulaire et humorale (PARAF (218) : le taux moyen des immunoglobulines A et G augmente en effet sous traitement par le B.C.G. Cet adjuvant agit aussi au niveau de l'antigène en modifiant ses propriétés antigéniques et son métabolisme. Ces modifications induites tendent à augmenter le rapport nombre de cellules immuno-compétentes, nombre de molécules antigéniques, favorisant ainsi la réponse immunologique humorale et cellulaire.

Cette immunothérapie active non spécifique s'inspire des travaux de MATHE (199) dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

2) lers RESULTATS :

- Dès 1970, GEFFROY (108) rapporte l'effet favorable de ce traitement dans 2 cas graves, récidivant après résection. Chez une malade antérieurement colectomisée, plusieurs fistules externes importantes avec pertes de substance cutanée se sont fermées en 2 mois grâce au B.C.G. Dans les 2 cas, l'amélioration clinique et radiologique est complète.

- En 1971, GEFFROY (109) peut regrouper 12 malades (7 récidives postopératoires et 5 poussées initiales) :

- 5 malades sont en état de guérison apparente avec ce seul traitement, qui est arrêté depuis 6 à 18 mois.

- 3 malades sont nettement améliorés cliniquement et radiologiquement : pour l'un d'eux, le traitement est arrêté depuis 18 mois sans reprise évolutive.

- 1 malade présente une amélioration clinique mais sans modification radiologique, il est toujours sous traitement.

- 1 malade présente de même une évolution clinique très favorable, mais l'aspect radiologique n'a pu être contrôlé.

- 2 malades enfin n'ont qu'une amélioration partielle (stabilisation de l'état général, régression des fistules notamment) et ont dû subir une exérèse : les pièces opératoires montrent des aspects cicatriciels. 15 mois après ces interventions, il n'y a pas de récidive.

L'effet adjuvant de l'immunité est étudié par la surveillance du taux des immunoglobulines. L'étude statistique montre que les malades traités par le B.C.G. ont un taux d'immunoglobulines G et A plus élevé au cours du traitement qu'avant traitement, avec des différences hautement significatives.

" L'effet adjuvant de l'immunité grâce au B.C.G. dans la maladie de Crohn est donc affirmé sans cependant pouvoir localiser le point d'impact de cette thérapeutique ". (GEFFROY)

- CRISMER, en 1971, (62) obtient sur 10 cas, traités 6 mois en moyenne, 5 résultats excellents avec amélioration clinique, radiologique, endoscopique, biologique (en particulier diminution des alpha 2 globulines), 2 résultats assez bon cliniquement, mais les lésions sont restées stationnaires, vraisemblablement stabilisées par la sclérose, et 3 échecs. Cet auteur pense que le résultat dépend de l'état anatomique d'évolution des lésions donc de la précocité du traitement et rappelle " le génie particulièrement capricieux et imprévisible de la maladie ".

- LICHTENSTEIN, en Janvier 1972, puis Février 1973 (181) fait état, par contre, des résultats décevants chez 5 malades dont 3 ont déjà subi une résection ; il rapporte 3 échecs

1 amélioration clinique (prise de 8 kgs) mais aggravation des signes radiologiques.

1 aggravation clinique et radiologique obligeant à l'arrêt rapide du traitement.

Sur le plan immunologique, les intradermo-réactions à la tuberculine sont dans tous les cas négatives. Le dosage des immunoglobulines et l'immunoélectrophorèse n'ont pas montré de variation franche au cours du traitement. De même, les tests de transformation lymphoblastique sont identiques avant et après.

- GEFFROY, en Février 1972, répond à l'article de LICHTENSTEIN qui a tenté une B.C.G. thérapie chez 5 malades déjà très évolués, porteurs de lésions anciennes, ce qui est une mauvaise indication de la méthode.

Pour GEFFROY, ce n'est qu'au stade des lésions jeunes (les ulcérations aphtoïdes correspondent, sur le plan radiologique, aux images en timbre-poste des bords intestinaux) que la B.C.G. thérapie peut avoir une action

Jusqu'à présent, les auteurs anglo-saxons n'ont pas publié de maladie de Crohn traitée par le B.C.G.

3) Méthode de GEFFROY

Au début, un traitement de faible intensité (20 cm de scarification avec application d'1/2 ampoule de BCG 4 S par semaine) a été proposé. Compte-tenu de la tolérance, il est préférable d'utiliser actuellement des doses supérieures.

- 1er jour : 25 cm de scarification
- 5ème jour : 50 cm de scarification
- 9ème jour : 100 cm de scarification
- puis, 100 cm toutes les semaines.

Les scarifications sont réalisées en quadrillage, espacées les unes des autres de 5 mm. Le B.C.G. S vivant (forme à 75 mg/ml de l'Institut Pasteur) est déposé à la dose de 2 ampoules par mètre de scarification. Ces scarifications sont pratiquées en alternance sur la face antéro-externe des cuisses, ou sur la région deltoïdienne.

a) durée du traitement :

Elle n'est pas codifiée de façon formelle : elle doit être au moins de 6 mois, et peut être prolongée jusqu'à un an.

b) Surveillance du traitement :

Il faut exercer une surveillance - locale (les scarifications sont habituellement érythémateuses, crôuteuses

- régionale (une poussée ganglionnaire accompagne, en règle, les nouvelles scarifications mais à

la longue, l'hypertrophie ganglionnaire reste plus ou moins permanente et il n'y a jamais d'évolution vers la suppuration.)

- générale (cliché pulmonaire 4 à 6 fois par an). Chez des malades ayant des manifestations articulaires, une recrudescence des douleurs est parfois notée le lendemain de la scarification.

- hématologique : il ne faut continuer le B.C.G. qu si les lymphocytes circulants sont supérieurs à 800/mm3

4) Indications actuelles (d'après GEFFROY)

- le B.C.G. est à utiliser de préférence dans les formes jeunes, récentes non encore fibreuses et sclérosées, qu'il s'agisse d'une lère poussée ou d'une récidive.

- Sinon, il est à tenter même chez des malades très dénutris, ne serait-ce que pour stimuler l'immunité en pré-opératoire.

Il n'est tenu aucun compte de la positivité ou de la négativité des réactions cutanées à la tuberculine (deux sujets, ayant des antécédents de tuberculose ont été traités de la même façon).

5) Contre-indications

- Les suppurations internes périlésionnelles

- et les accidents occlusifs par sténose constituent 2 indications chirurgicales impératives. Mais il est intéressant d'entreprendre une B.C.G. thérapie en post-opératoire.

6) Enfin, certains problèmes restent encore à résoudre pour GEFFROY :

- comment entretenir cet effet stimulant de l'immunité ?

- peut-on utiliser d'autres adjuvants de l'immunité ? comme la réticulostimuline extraite du Corynebacterium Parvum que l'on peut injecter par voie intradermique 2 fois pas semaine pendant 2 à 3 mois, puis 1 fois tous les 15 jours, en surveillant la fonction rénale. (Travaux de AMIEL (8), ISRAEL (137).

- peut-on associer un autre traitement avec bénéfice ?

- Une éventuelle réduction de la masse lésionnelle par exérèse chirurgicale pourrait-elle faciliter les défenses immunitaires spontanées ou induites de l'organisme ?

En conclusion, les premiers résultats de cette B C G thérapie paraissent très prometteurs : cette méthode a pour avantage d'avoir une tolérance excellente, ce qui n'est pas le cas des thérapeutiques par les immunodépresseurs.

Seules des études ultérieures avec de longues séries randomisées permettront d'apprécier l'efficacité réelle de cette méthode et de la comparer aux autres moyens thérapeutiques.

Les contre-indications formelles sont les sténoses et les suppurations profondes qui constituent des indications chirurgicales impératives.

7) Nos résultats personnels

Nous avons utilisé la B C G thérapie chez 3 de nos malades (observations 4, 7, 9), toujours dans un 2ème temps, après échec de l'association Aspirine-Salazopyrine. Il est intéressant de noter que chez nos 3 patients, l'immunité cellulaire est déprimée : cuti-réaction, intra-dermo-réaction à la tuberculine, à la candidine, test au D N C B sont négatives, sauf dans l'observation 7 où la cuti, seule, est positive.

- chez un 1er malade (observation n° 7), le résultat du traitement par le B C G est excellent, tant sur le plan clinique, biologique que radiologique. L'amélioration est très nette dès la 3ème semaine avec 2 à 3 selles moulées quotidiennes, reprise pondérale de 6 kgs, normalisation du bilan biologique, les plaquettes étant redescendues à des chiffres normaux. Le lavement baryté montre une régression importante des lésions et notamment de la microcolie. Ce traitement a été poursuivi sans inconvénient pendant 5 mois. Il a été ensuite pratiqué en discontinu, une petite poussée diarrhéique étant facilement jugulée par une reprise plus

précoce des scarifications. Le malade est actuellement en rémission depuis 12 mois.

Malgrè une 1ère poussée 4 ans auparavant, le traitement de la 2ème poussée par le B C G est très bénéfique, ce qui est peut-être en rapport avec une évolutivité relativement faible de l'affection.

- Par contre, chez un 2ème malade (observation n° 4), l'effet de la B C G thérapie est moyen, sans plus.

Si, après 3 à 4 semaines de traitement, l'amélioration des douleurs abdominales est sensible, les selles persistent liquides, au nombre de 3 à 4 par jour. Certes, l'alimentation est à nouveau possible, mais l'état général reste précaire avec une dénutrition intense. Radiologiquement, il y a une progression des lésions vers le côlon gauche.

Le traitement a dû être interrompu après 2 mois, en raison d'une lymphopénie. Le malade est alors confié quelques semaines plus tard au chirurgien qui pratique une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale.

A la décharge de cette méthode thérapeutique dans ce cas, il faut rappeler que le B C G n'a été tenté qu'après 1 an d'évolution, dans une forme aux lésions étendues et intenses avec de larges ulcérations, de multiples fissures, une réaction inflammatoire polymorphe très importante disséquant toutes les couches de la paroi ; de telles lésions très organisées, sclérosées ne représentent pas la meilleure indication de la B C G thérapie.

- Notre patiente n° 9 rechute 7 mois après un traitement associant Aspirine-Salazopyrine. Le résultat initial du B C G, malgrè un faible recul de quelques semaines, semble favorable avec une diminution des douleurs abdominales, du nombre des selles. Mais il est encore trop tôt pour apprécier l'effet thérapeutique.

En conclusion, d'après un nombre aussi restreint de cas, il nous est difficile de juger le traitement par le B C G. Mais les premiers résultats obtenus nous apparaissent très encourageants : chez un malade, ils sont excellents cliniquement, biologiquement et radiologiquement avec un recul de 12 mois ; chez un autre patient, l'effet thérapeutique est moyen, en raison peut être d'une indication moins bonne de la méthode ; enfin, chez un 3ème malade, l'effet initial du B C G est satisfaisant, mais le recul n'est que de quelques semaines.

C O N C L U S I O N S

A l'heure actuelle, il est pratiquement impossible de parler de guérison vraie de cette maladie dont l'évolution est si capricieuse, avec des rechutes parfois très tardives :

- les conseils diététiques sont un des points importants du traitement

- les anti-infectieux sont indispensables pour traiter puis prévenir la surinfection associée pratiquement constante.

- les corticoïdes et très vraisemblablement les immuno-dépresseurs agissent sur les mécanismes inflammatoires qui ne constituent qu'un des éléments de la maladie : ils n'ont qu'un effet suspensif.

- La stimulation non spécifique de l'immunité par le B.C.G. semble plus logique. Les lers résultats sont encourageants.

C H A P I T R E S I X I E M E

T R A I T E M E N T C H I R U R G I C A L

I N T R O D U C T I O N

Depuis la description initiale de CROHN, en 1932, pendant une trentaine d'années, la thérapeutique de la maladie de Crohn a été dominée par la chirurgie, qui représentait le seul moyen de soulager les patients atteints de formes évoluées, parfois compliquées. La technique la plus utilisée était la dérivation simple qui permettait de réduire le risque opératoire par rapport à une chirurgie d'exérèse, dangereuse chez ces malades dénutris, surinfectés. Mais elle était assez illogique puisqu'elle laissait les lésions en place, exposant à des risques de récidives très élevés (80 à 90 %).

Depuis une dizaine d'années, un diagnostic plus précoce, les progrès du traitement médical ont totalement modifié les conditions, les indications du traitement chirurgical : si moins de malades relèvent de la chirurgie, celle-ci garde des indications absolues devant certaines complications.

A l'heure actuelle, les auteurs sont unanimes pour abandonner la dérivation et réaliser une exérèse des lésions intestinales, quand celle-ci est possible. Mais, même avec cette technique, le pourcentage des récidives reste important (de 25 à 60 % selon les auteurs). De plus cette chirurgie d'exérèse, si elle est étendue et itérative, a ses propres limites en imposant une chirurgie mutilante, démontrant ainsi l'intérêt des thérapeutiques médicales modernes.

Nous étudierons successivement les techniques chirurgicales avec leurs résultats respectifs, leurs avantages et leurs inconvénients, puis les indications du traitement chirurgical avant d'aborder l'analyse de nos observations.

I) LES METHODES CHIRURGICALES

1) Les résections intestinales

Depuis ces 5 dernières années, la plupart des auteurs proposent la résection de l'intestin malade, quand elle est réalisable. (BARBER en 1962, LETWIN en 1963, KYLE en 1964, ATWELL en 1965, SHOFIELD en 1965, COLCOCK en 1965, HOWELL JONES en 1966, EDELMANN en 1968, MOUCHET en 1968, DEDOMBAL en 1971, GLOTZER en 1971, ALEXANDER WILLIAMS en 1971, FIELDING en 1971). En 1959 CROHN était pratiquement le seul à défendre encore la dérivation intestinale simple.

En effet, la plupart des statistiques démontrent un taux de rechute plus bas après résection qu'après dérivation (voir tableau ci-dessous).

Séries	Dates	By-pass		Résection	
		nombre de malades	rechute en %	nombre de malades	rechute en %
BARBER	1962	15	40%	75	16
COLCOCK	1964	30	100% à 5 ans		
ATWELL	1965	39	92	145	50
SHOFIELD	1965	18	89	49	19
FIELDING	1971	25	80	89	48
PARIS	1971			31	22
QUIVARCH	1971			21	33

Globalement, le pourcentage de récidive après résection est nettement inférieur, mais il faut souligner que les critères de récidive sont difficiles à définir, exigeant un long recul en raison des variations évolutives de la maladie. Toutes ces statistiques diffèrent par le choix des critères de rechute, par la durée de surveillance post-opératoire. Seules les publications de SHOFIELD (247) et FIELDING (99) ont un recul évolutif de 5 ans.

a) Quelle doit être l'étendue de l'exérèse intestinale ?

- La limite supérieure de l'exérèse est très importante à déterminer. En effet, la plupart des récidives s'observent sur le segment d'amont (COLCOCK (53) EDELMANN (84). Souvent, l'aspect extérieur de l'intestin ne permet pas de juger de l'état de la muqueuse sous-jacente, et il est capital d'analyser soigneusement les clichés radiographiques. Certains auteurs (ATWELL, COLCOCK, PARIS, MOUCHET, LOYGUE) proposent une biopsie avec étude extemporanée du bout proximal car l'aspect macroscopique de la muqueuse est parfois trompeur lorsque la sous-muqueuse seule est infiltrée En fait, celle-ci est d'interprétation souvent difficile. La plupart (ATWELL, EDELMANN, TURNBULL) conseillent de pratiquer une résection large du segment intestinal d'amont, enlevant 30 à 40 cm au delà de la limite macroscopique supérieure des lésions. Il faut, bien sûr, s'assurer qu'il n'existe pas d'autre localisation sus-jacente, notamment des " skips areas " proximales qu'il faudra extirper (COLCOCK), car elles pourront être à l'origine de rechutes, notamment occlusives.

De plus, il paraît plus prudent de réséquer les ganglions mésentériques paraissant pathologiques, satellites des lésions intestinales : COLCOCK insiste sur la nécessité de ne pas altérer la circulation du grêle lors des gestes sur les ganglions qui peuvent dépendre d'un segment intestinal macroscopiquement sain, qu'il faudra tout de même réséquer (ATWELL (12).

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour savoir si une résection d'amont " généreuse diminue nettement le pourcentage des récidives". (ALEXANDER WILLIAMS (5)

- Sur l'importance de l'exérèse inférieure, d'aval , les avis sont partagés. La plupart des auteurs, devant la rareté des récidives sur l'anastomose colique d'aval, préfèrent réaliser une exérèse minime, en coupant très près des Zones pathologiques afin d' "économiser" au maximum grêle et côlon.

BUSSON (38) met l'accent sur la valeur fonctionnelle de la valvule de Bauhin, qu'il faut toujours essayer de conserver s'il persiste un petit segment d'iléon sain en aval.

COLCOCK, CRISMER, EDELMANN insistent sur l'importance physiologique du côlon droit qui est nécessaire à la réabsorption de l'eau notamment, et qu'il faudra toujours essayer de conserver, même en partie, en pratiquant des résections caecales limitées et non plus des colectomies qui aggravent la diarrhée, au moins temporairement.

" Chaque fois qu'il n'y a pas d'atteinte caecale à proprement parler, mais une lésion strictement iléale, l'hémicolectomie droite paraît une opération excessive. " (EDELMANN) (84)

Mais quelques auteurs, MOUCHET notamment, préfèrent une exérèse d'aval plus large, en pratiquant une hémicolectomie droite dont les attein tes iléales terminales pures, en raison de 2 récidives coliques, respectant le versant iléal de l'anastomose, rapportées dans la thèse de MORNET (212)

b) Le choix de l'anastomose

- C'est l'anastomose termino-terminale qui est utilisée le plus souvent ; elle est habituellement facile à réaliser en raison de la fréquente distension des anses grêles secondaires au rétrécissement du segment atteint, lesdiamètres iléal et colique étant alors voisins (COLCOCK).

- D'autres auteurs, CRISMER (58) notamment, préfèrent l'anastomose termino-latérale en cas d'iléo-colostomie droite car elle tend à rétablir le schéma anatomique normal. Mais les risques de pullulation microbienne et de distension de l'anse borgne avec volvulus menacent les suites opératoires.

c) Les avantages de la résection

En enlevant le segment pathologique, elle permet de diminuer les risques de récidives par rapport aux autres techniques. C'est donc l'intervention de choix des formes chirurgicales de la maladie.

Mais certains malades doivent, malgré cette technique, subir une nouvelle intervention chirurgicale, qui sera elle-même parfois suivie d'opérations itératives (3, 4 ou même plus).

Certains auteurs (SHOFIELD) (247) pensent qu'il ne vaut pas la peine de soumettre un malade à plus de 3 résections ou dérivations, alors que d'autres proposent une chirurgie de " sauvetage ", avec 4 interventions ou plus (BANKS) (17).

D'après les différentes statistiques, les taux de ré-intervention, après résection, sont les suivants :

Auteurs	Date	Nombre de malades	Durée du recul	Nombre de malades ayant une 2ème intervention
BARBER	1963	88	10 ans	26 %
ATWELL	1965	133	20 ans	25 %
SHOFIELD	1965	47	5 ans	19 %
LENNARD-JONES	1967	71	10 ans	17 %
COLCOCK	1967	312	5 à 15 ans	25 %
DE DOMBAL	1971	295	30 ans	55 %

COLCOCK précise d'ailleurs que, s'il y a récidive nécessitant une réintervention dans 25 % des cas, parmi les 75 % restants, les uns sont asymptomatiques, les autres ont une poussée évolutive bien contrôlée par le traitement médical. Avec un recul d'une dizaine d'années, le taux moyen de réintervention oscille autour de 20 à 25 %, alors qu' avec recul de 30 ans, il est supérieur à 50 %.

d) Les inconvénients de la résection

Ils sont de 2 ordres, et fonctions du lieu de l'exérèse et de son étendue.

- Les trouble s du transit intestinal :

Plus la résection intestinale est importante, plus la diarrhée sera intense. Elle survient surtout après résection iléale et

hémicolectomie droite.

- Cette exérèse iléale supprime la réabsorption active des sels biliaires, à peine compensée par une augmentation de la réabsorption passive. (DONALDSON) (75), (KIEKENS) (147, (MEIHOFF) (201), SAMUEL (241).

Ces sels biliaires non réabsorbés ont un effet irritant, laxatif sur le côlon, inhibant la réabsorption d'eau et d'électrolytes, ce qui provoque une diarrhée motrice hydroélectrolytique.

- d'autre part, la perte du côlon droit aggrave encore cette fuite hydrique, donc la diarrhée.

- Enfin, la pullulation bactérienne joue aussi un rôle important dans la pathogénie de la diarrhée après iléectomie (LICHTENSTEIN) (180) : l'exérèse du côlon droit et surtout de la valvule de Bauhin engendre une interaction entre la flore bactérienne colique et iléale (MAINGUET) (195), créant pullulation bactérienne, qui perturbe, en plus, le métabolisme des sels biliaires (déconjugaison, déhydroxylation, oxydation de groupements OH, formant des acides cétoniques) (HILL) (129). Chez de tels malades, l'association antibiotique (cyclines notamment) cholestyramine est très intéressante et donne souvent de bons résultats. Il faut, bien sûr, rappeler le rôle capital de la diététique avec notamment l'utilisation de triglycérides à chaînes moyennes plus facilement absorbés, car ne nécessitant pas la présence de sels biliaires et passant directement dans la circulation portale. (FIASSE) (98).

- Les risques de malabsorption :

Un syndrome de malabsorption se voit surtout dans les exérèses étendues et itératives pour récidives. Le siège des résections est aussi important ; par exemple, une résection de la dernière anse engendre surtout une carence en vitamine B 12 (CRISMER) (58), une résection jéjunale provoque surtout une stéatorrhée. En effet, la rupture du cycle entéro-hépatique des sels biliaires provoque des troubles de l'absorption des lipides. Si l'hydrolyse des lipides n'est que peu modifiée, la solubilisation des acides gras et monoglycérides nécessite la présence des sels biliaires pour former les micelles.

Malgrè une augmentation de la synthèse hépatique des sels biliaires par un mécanisme de feed-back, il y a une baisse de la concentration micellaire, avec, pour conséquence, une stéatorrhée et un déficit d'absorption des vitamines liposolubles.

Ces inconvénients sont très souvent réversibles et peuvent être jugulés, en grande partie, par une diététique bien établie.

e) La mortalité

Avant d'étudier la mortalité opératoire, il faut tenir compte de la mortalité globale de ces malades et de la mortalité dûe à la maladie de Crohn.

Voici les résultats de 3 statistiques importantes, avec un recul de 11 à 14 ans.

Centre	Date	Nombre de malades	Recul en années	Mortalité totale	Mortalité dûe à la maladie
BANKS à Boston	1969	168	14,5	15 %	9,5 %
EDWARDS à Londres	1969	276	11	17 %	8,7 %
COOKE à Birmingham	1971	300	13,7	18 %	8,3 %

Il apparaît, d'après ces réslutats, que la moitié des décès est dûe à la maladie de Crohn elle-même, lorsque le recul évolutif est supérieur à 11 ans. La maladie de Crohn divise donc l'éspérance de vie à 11 ans des malades par deux. (ALEXANDER WILLIAMS) (5)

La mortalité opératoire, elle même, se situe, en faisant la moyenne des différentes études, autour de 5 %.

Centre	Date	Nombre de malades opérés	Nombre d'interventions	Mortalité opératoire
BARBER à Rochester	1962	257	325	2,4 %
LENNARD-JONES à Londres	1967	73	91	5,5 %
BANKS à Boston	1969	147	213	5,2 %
EDWARDS à Londres	1969	195	244	4,9 %
GOLIGHER et DE DOMBAL à Leeds	1971	244	415	5,8 % avant 50 ans 2,6 % après 50 ans 8,9 % (18 septicémies, 8 embolies pulmonaires)

2) La dérivation

Elle était très utilisée il y a encore une dizaine d'années. Elle avait pour but d'exclure du transit la portion intestinale pathologique en réalisant une anastomose termino-latérale, iléo-iléale, iléo-colique droite ou plus souvent entre iléon et transverse : après section de l'intestin grêle suffisamment loin en amont de la lésion, le bout proximal est implanté en termino-latéral en aval et à distance de la zone pathologique. Le bout distal est soit fermé et abandonné dans l'abdomen, soit abouché à la peau pour assurer une exclusion ouverte.

a) Son seul avantage

est sa relative bénignité : la mortalité opératoire est plus basse que celle de la résection.

DE DOMBAL (74), sur 31 dérivations, ne signale aucun décès post-opératoire, de même que HOWELL-JONES sur 21 cas (136).

b) Ses inconvénients

sont majeurs.

En laissant les lésions en place, elle expose aux récidives, aux fistules, aux perforations au niveau du segment exclu (COLCOCK) (55) sur cette dernière complication, pratiquement toujours mortelle.

Certains auteurs proposent encore la dérivation dans l'espoir de rétablir ultérieurement la continuité, lorsque le segment exclu sera guéri.

- TRUELOVE (272) a tenté cette technique dans 5 cas : il n'a pu rétablir la continuité que chez 3 des 4 survivants, mais après avoir réséqué auparavant une portion de l'intestin atteint.
- OBERHELMAN (217), à Stanford, a pratiqué une iléostomie chez 21 malades : 7 ont rechuté après 5 à 36 mois d'évolution. Il a tenté ce rétablissement de la continuité chez 6 malades apparemment guéris radiologiquement et endoscopiquement, après avoir testé auparavant la tolérance du segment exclu en injectant des dilutions croissantes d'excréta pendant 6 semaines. Sur ces 6 malades, 3 vont très bien (avec un recul de 9 mois, 34 mois et 6 ans), 2 ont eu une rechute contrôlée par les corticoïdes, 1 a subi une colectomie.
- BURMAN (36) rapporte, en 1971, à Birmingham, 29 malades traités par iléostomie ou colostomie ayant un bon résultat initial. Etant donné la persistance des lésions histologiques sur le segment exclu, il n' a pu rétablir la continuité avec succès que dans 2 cas.
- HOWELL-JONES (136), MAC GOVERN (192) ont de même tenté cette expérience mais n'ont jamais pu réutiliser un intestin exclu toujours pathologique.

Ces dérivations ne doivent cependant pas être totalement abandonnées :

Elles peuvent être utiles :

- chez le vieillard en raison de son risque peu élevé (COLCOCK
- en cas de masse inflammatoire inextirpable
- en cas d'atteintes plurifocales interdisant des exérèses multiples et permettre ainsi d'attendre l'action du traitement médical avant une exérèse secondaire.
- en association avec une résection.

II) LES INDICATIONS CHIRURGICALES

A) Dans les formes aigües de début de la maladie

Le stade initial de l'affection correspond à une iléite aigüe non spécifique, qui est, sur le plan théorique, une contre-indication à la chirurgie ; en effet, comme dans toutes les iléites aigües, la chirurgie est contre-indiquée puisque le traitement médical suffit souvent à obtenir la guérison. Mais une telle attitude nécessite une certitude diagnostique, ce qui n'est que très rarement réalisé car, le plus souvent, l'iléite aigüe, première manifestation de la maladie de Crohn, en impose cliniquement pour une appendicite. De plus, même si le diagnostic est soulevé, le chirurgien préfère intervenir de peur de négliger une appendicite vraie. Mais, même à ventre ouvert, la confusion entre iléite aigüe non spécifique et maladie de Crohn persiste devant une anse grêle épaissie, enflammée, congestive avec mésentère infiltré où existent de nombreux ganglions hypertrophiés.

Finalement une laparotomie exploratrice est le plus souvent décidée dans ces formes iléales aigües " que ce soit par erreur ou par prudence. " (EDELMANN)

Dès lors, le chirurgien se trouve confronté à 4 ordres de problèmes :

a) Quelle est l'étendue des lésions ?

Ne disposant habituellement pas de clichés du grêle ou du côlon chez cet opéré en urgence " pour appendicite ", le chirurgien

doit agrandir son incision, dérouler le grêle et rechercher une lésion colique : cela est capital.

b) Que faire sur les ganglions hypertrophiés et le mésentère ?

Il est recommandé, depuis FORGET, d'infiltrer le mésentère de procaïne : l'aspect du grêle s'améliore parfois en quelques minutes (EDELMANN) (84). Cette méthode, toujours inoffensive, ne peut être que bénéfique. D'autre part, il est préférable de ne pas enlever les ganglions pathologiques car il faut manipuler au minimum la région malade (COLCOCK). La biopsie ganglionnaire, si elle était pratiquée, ne permettrait qu'exceptionnellement d'affirmer le diagnostic car, à ce stade, les lésions ne sont pas spécifiques.

c) Que faire sur l'appendice ?

L'opportunité de l'appendicectomie a été fort discutée.

- Certains auteurs la proscrivent et conseillent d'être conservateur. (BURMAN (36), CROHN (66), ENKER (88), SLANEY (255), CATTELL (45), EDWARDS (85), MARX (197) ; ils estiment, en effet, qu'une exérèse augmente le risque de fistulisation post-opératoire (30 % pour CATTELL, 30 % pour COLCOCK, 23 % pour VAN PATTER).
- D'autres auteurs pensent, au contraire, que les risques de fistulisation sont indépendants de l'appendicectomie, mais fonction de l'atteinte inflammatoire de la dernière anse et du caecum. En effet, COLCOCK (51), ATWELL (11), BANKS (17), GUMP (121) démontrent que les fistules après appendicectomie naissent de l'iléon terminal adjacent et non du moignon appendiculaire.

BARBER (18), à la Mayo Clinic, sur une statistique importante, rapporte 23 % de fistules après appendicectomie contre 43 % après exploration simple. HELMS (127) retrouve 30 % de fistules après appendicectomie.

A l'heure actuelle, pour la plupart des auteurs, il semble préférable, bien que paradoxal, de respecter l'appendice, même s'il est pathologique, lorsqu'il est entouré d'une inflammation caecale et iléale

majeure. (EDELMANN) Lorsque les conditions locales sont favorables, lorsque l'appendice est sain, il est conseillé de pratiquer une appendicectomie (LEWIN (176), COLCOCK, MARX), non pour espérer avoir une preuve histologique grâce à l'examen de la pièce ou de ganglions satellites, mais pour ne pas méconnaître ultérieurement une appendicite authentique que l'on risquerait de traiter, sur la foi des antécédents, médicalement comme une prétendue pous ée d'iléite récidivante. CROHN en a signalé de désastreux exemples ; mais il est controversé par KYLE (163) qui récuse l'appendicectomie.

Quatre de nos malades ont été appendicectomisés (observations n° 1, 2, 6, 9)

- Dans les observations 1 et 2, il est certain que la scène clinique motivant la laparotomie correspond à une première poussée de la maladie. Dans les 2 cas, les suites sont simples, sans fistule, mais quelques mois plus tard, il y a une reprise évolutive. Dans l'observation 1, l'appendice est le siège de lésions inflammatoires communes, alors que dans l'observation 2, l'histologie permet d'affirmer la maladie de Crohn.

- Dans l'observation n° 6, il est très vraisemblable que le syndrome appendiculaire initial, motivant l'appendicectomie, correspond à une première poussée évolutive 3 ans auparavant. L'histologie ne montre que des signes inflammatoires non spécifiques.

- Dans l'observation n° 9, l'appendicectomie, remontant à l'enfance, semble indépendante de l'actuelle maladie de Crohn localisée au transverse et à l'angle droit.

d) Que faire sur la lésion iléale ?

Aujourd'hui, la grande majorité des chirurgiens s'abstiennent de tout geste d'exérèse. En effet, la plupart des iléites aigües, diagnostiquées à la laparotomie, n'évolueront jamais vers la maladie de Crohn chronique et il n' y a malheureusement aucun signe macroscopique permettant de soupçonner une reprise évolutive.

ALEXANDER WILLIAMS (5) rapporte que près de 90 % des iléites aigües n'auront aucune évolution ultérieure et insiste sur les

étiologies virales ou bactériennes, curables médicalement. Cette notion évolutive est un argument pour un traitement conservateur.

Mais certains auteurs, comme MOUCHET (215) proposent une exérèse qui serait plus logique à ce stade où les lésions sont encore limitées : cette attitude ne peut se défendre que lorsqu'on a des preuves formelles de la maladie, ce qui n'est qu'exceptionnellement le cas.

B) Dans les formes chroniques, confirmées de la maladie de Crohn

L'échec du traitement médical ou la survenue d'une complication sont les 2 causes principales de l'intervention chirurgicale. Globalement, un malade sur deux est opéré à un moment quelconque de l'évolution de sa maladie.

Pour COLCOCK, 70 % des malades opérés tireront bénéfice de l'intervention.

Les auteurs suédois et américains ont démontré que le taux de rechute ne dépend pas de la longueur d'évolution de la maladie. Mais il faut savoir confier le malade au chirurgien pas trop tard, avant que l'évolution des lésions ne soit trop importante avec un retentissement massif sur l'état général. Le choix du moment opératoire est parfois délicat.

1) L'intervention d'urgence s'impose devant des complications aigües :

a) La péritonite par perforation

La perforation vraie dans la cavité péritonéale est une complication rare de la maladie de Crohn. D'après les publications, il est difficile d'évaluer sa fréquence réelle car elle n'est que rarement distinguée des ruptures d'abcès chroniques intraabdominaux.

En reprenant les principales statistiques (ATWELL, SHOFIELD, BANKS, BARBER, DE DOMBAL), on ne retrouve qu'une centaine de perforations vraies dans la littérature.

BARBER (18), sur 257 malades rapporte 8 perforations (3,1 %) DE DOMBAL (74), sur 415 interventions rapporte 2 perforations (0,5 %). Elles se voient, habituellement, sur le grêle dans les poussées aigües, associées à une obstruction distale par sténose. (NASR) Les perforations coliques sont exceptionnelles.

MENGUY (203) a récemment exposé les moyens thérapeutiques à propos de 6 observations personnelles. Il récuse la suture de la perforation " qui ne tient pas ", ainsi que l'anastomose après résection dans le même temps opératoire en raison des lâchages de suture fréquents. Il préconise, après la résection immédiate de l'anse intéressée, une iléo-colostomie cutanée " en canon de fusil ", avec rétablissement de la continuité dans un 2ème temps opératoire.

b) L'occlusion intestinale

- L'occlusion aigüe, complète, rebelle à l'aspiration et aux antispasmodiques, est rare dans la maladie de Crohn.

- Il s'agit, habituellement, d'une subocclusion réalisant un syndrome de König, surtout lorsque l'affection est localisée au grêle, mais une atteinte colique évoluée peut donner des rétrécissements importants. Une occlusion chronique peut, par sa répétition, si on la laisse évoluer, entraîner une altération importante de l'état général et imposer la chirurgie. Il est indispensable d'associer une antibiothérapie par voie générale en pré-opératoire afin de diminuer le composant inflammatoire par surinfection.

- Sur le plan technique, il faut réaliser l'exérèse des segments pathologiques dans toute la mesure du possible.

Parfois, devant un bloc inflammatoire de dissection très difficile, le chirurgien peut être conduit à réaliser une dérivation, au moins temporaire.

BARBER, en 1962, (18) dans l'importante statistique de la Mayo Clinic, rapporte 120 occlusions nécessitant une intervention sur 257 opérés, ce qui fait 46,7 % des indications chirurgicales.

DE DOMBAL, en 1971, (74) dénombre 39 occlusions aigües sur 82 interventions pratiquées en urgence (48 %) et 62 occlusions chroniques sur 333 interventions non urgentes (19 %).

c) Les hémorragies

Les ulcérations muqueuses entraînent souvent une anémie par spoliation, mais l'hémorragie sévère est rare au cours de la maladie de Crohn.

Dans les atteintes du grêle, la fréquence des rectorragies se situe autour de 15 % (COLCOCK, CROHN, EDWARDS) alors que dans la maladie de Crohn colique, celle-ci est de l'ordre de 40 à 50 % (SHOFIELD, FARMER).

Les hémorragies massives nécessitant une intervention chirurgicale sont rares : 6 cas sur 415 interventions pour DE DOMBAL, 2 cas sur 257 pour BARBER. Dans la plupart des statistiques, elles ne représentent qu' 1 % des indications (SWAN) (263).

De toute façon, lorsqu'un patient atteint de maladie de Crohn présente une hémorragie massive, il faut toujours rechercher une lésion associée, notamment un ulcère gastro-duodénal (COLCOCK).

2) L'intervention chirurgicale est indiquée dans les formes chroniques, compliquées et rebelles au traitement médical

a) Les suppurations internes

D'après la plupart des statistiques, (BARBER, COLCOCK, BANKS) 15 à 25 % des patients atteints de maladie de Crohn, ont besoin, à un moment quelconque de leur évolution, d'un drainage ou d'une excision de lésions abcédées.

DE DOMBAL rapporte, sur 415 interventions, 70 indications pour masse abdominale.

En effet, les formes pseudotumorales sont fréquentes avec nombreux trajets fistuleux entre les anses grêles agglutinées. On distingue les abcès spontanés et les abcès post-opératoires qui sont très souvent à l'origine de fistules interminables.

Sur le plan thérapeutique, lorsque l'abcès est superficiel, sans rupture intrapéritonéale, un simple drainage est l'opération de choix. Si l'abcès est intraabdominal, il faut toujours essayer de réaliser

une exérèse en masse du segment intestinal atteint. (ALEXANDER WILLIAMS)

L'amylose semble constituer une indication chirurgicale car elle peut régresser après exérèse du foyer inflammatoire.

b) Les fistules irréductibles

L'incidence générale des fistules internes ou externes est la suivante :

Auteurs	Année	Fistules internes en %	Fistules externes en %	Total
COLCOCK	1964	18	17	35
ATWELL	1965	14	14	28
SHOFIELD	1965	12	19	31
KOUTNY	1968	20	21	41
EDWARDS	1969	12	17	29
A. WILLIAMS	1971	9	17	26

CROHN et YARNIS (66), en 1958, pensaient que " les fistules externes spontanées, sans laparotomie antérieure, ne se voyaient jamais. " Cela est aujourd'hui démenti : l'acte chirurgical, même une simple laparotomie exploratrice, n'intervient en rien dans la genèse des fistules.

Les fistules externes sont plus fréquentes lorsqu'il y a une atteinte iléale : en effet, dans la maladie de Crohn colique, avec fistule externe, il y a toujours une atteinte iléale associée. La corticothérapie n'augmente pas le risque de fistule.

Là encore, le traitement radical est l'exérèse de l'intestin malade : les tentatives de mise à plat, sans exérèse, ont toujours été des échecs. Il faut rappeler, toutefois, qu'à l'heure actuelle, une B C G thérapie mérite d'être tentée avant la chirurgie.

- les fistules post-opératoires immédiates peuvent parfois guérir par des perfusions d'acide lactique in situ.
- les fistules vésicales sont souvent dûes à des lésions complexes iléales et sigmoïdiennes dont il faut pratiquer l'exérèse : la résection de la paroi vésicale est discutée et fonction de chaque cas.
- Les fistules anorectales seront étudiées ultérieurement dans le chapître du traitement des formes anorectales.

3) Le problème des récidives post-opératoires

Nous avons vu précédemment que le pourcentage des rechutes post-opératoires varie, selon les statistiques, de 25 à 60 % en fonction de la technique chirurgicale, des critères cliniques, biologiques, radiologiques ou endoscopiques utilisés pour parler de récidive et du recul évolutif qui semble être la variable essentielle. COHEN (50) rapporte une rechute iléale 39 ans après une 1ère intervention (iléo-colectomie droite.)

Dans l'ensemble, le pourcentage de récidives à 10 ans est nettement supérieur à 50 %.

Il n'est pas prouvé de façon formelle qu'une récidive signifie une insuffisance de l'exérèse initiale.

La reprise chirurgicale d'une récidive post-opératoire doit toujours être envisagée avec plus de réticences qu'après la 1ère intervention. Le risque de récidive augmente avec le nombre de réinterventions : il est de l'ordre de 80 % après la seconde, de 90 % après la 3ème (EDELMANN). Une nouvelle intervention est donc toujours plus aléatoire que la précédente sur le plan de la rechute, pour ne pas parler de la mutilation digestive. Les rechutes précoces sont plus graves sur le plan évolutif que les rechutes tardives. (DE DOMBAL)

Il faut donc toujours tenter un traitement médical et notamment une B C G thérapie avant d'envisager une reprise chirurgicale : d'après COLCOCK, seules 25 % des premières récidives ont besoin de la chirurgie qui sera toujours un geste d'exérèse et d'après LENNARD-JONES (173) une 3ème ou une 4ème récidive nécessite une intervention dans 30 à 60 % des cas.

4) Le traitement chirurgical des formes coliques

a) Rappelons brièvement les principaux types d'exérèse en fonction de la localisation de la maladie.

- La résection iléo-caecale dans les atteintes iléales et caecales peu étendues.

- L'iléo-hémicolectomie droite dans les atteintes iléales et caecocoliques droites.

- Les colectomies segmentaires en cas d'atteinte du transverse, du côlon gauche.

- Les colectomies totales, avec conservation du rectum dans les atteintes coliques étendues sans localisation rectale, avec anastomose iléo-rectale, iléo-sigmoïdienne ou iléostomie définitive.

- La coloproctectomie avec iléostomie terminale dans les redoutables formes pancolorectales, cette excision du rectum pouvant laisser parfois de graves séquelles mictionnelles et sexuelles. (LEE) (172).

b) D'autres auteurs rapportent de très bons résultats avec l'association exérèse et dérivation : GLOTZER (114), JONES (142) ne rapportent aucune récidive après exérèse des lésions et iléostomie, mais l'infirmité d'une iléostomie doit être prise en considération, surtout chez les jeunes.

c) En cas d'atteinte colique, les indications opératoires pour hémorragies sont plus fréquentes que pour subocclusion ou fistule externe.

d) La dilatation colique aigüe, bien connue au cours de la rectocolite ulcérohémorragique, est exceptionnelle au cours de la maladie de Crohn (JAWETT) (138); TURNBULL ne pratique jamais d'exérèse en urgence car la mortalité est trop grande, mais une iléostomie temporaire à visée décompressive ; sur 26 cas d'ectasie colique aigüe, il ne déplore qu'un seul décès.

e) S'il n' y a pas d'atteinte iléale associée, les résultats chirurgicaux pour maladie de Crohn colique pure sont nettement meilleurs, les récidives sont plus rares que dans les atteintes iléocoliques. (DE DOMBAL). BACON (16) confirme ce fait : il note 13 rechutes sur 61 malades opérés pour colite granulomateuse, mais dans

tous les cas qui récidivent, l'iléon terminal est atteint.

Contrairement aux iléites qui rechutent habituellement sur le grêle d'amont, les colectomies pour maladie de Crohn colique sont exceptionnellement suivies d'une récidive sur l'iléon terminal : celle-ci se fait le plus souvent en aval, notamment au niveau du rectum si celui-ci était conservé.

Après coloproctectomie totale, une récidive sur l'iléon abouché à la peau est rarissime (quelques cas mondiaux seulement à ce jour).

5) Le traitement chirurgical des formes anorectales

Il a été récemment mis au point par LOYGUE (185) et LOCKHART-MUMMERY (184).

Cette atteinte anorectale s'observe chez 25 % des malades atteints de lésions iléales, chez 75 % de ceux atteints de localisations coliques ; lorsque le rectum est envahi par la maladie, les lésions anales se voient dans à peu près 100 % des cas.

Ces localisations anorectales peuvent être les 1ères manifestations de la maladie et précéder une atteinte iléale ou colique de plusieurs années. Enfin, avant de poser les indications thérapeutiques il faut faire un bilan complet de l'extension de l'affection.

a) Lorsque les lésions anorectales sont limitées, mineures, le traitement local habituel permet d'obtenir très souvent la cicatrisation. S'il y a une atteinte sus-jacente, la résection de l'intestin pathologique est impérative ; de plus, devant une récidive locale, il faut craindre une rechute intestinale.

- Les fistules basses, dont l'orifice interne s'ouvre à la partie inférieure du canal anal, doivent être mises à plat selon la technique habituelle. " La cicatrisation est bonne et il ne semble pas y avoir de tendance particulière à la récidive de ce type de fistules. " (LOCKHART-MUMMERY).

- Les abcès périanaux nécessitent un drainage adéquat.

- Les fissures anales, les ulcérations limitées de la muqueuse rectale évoluent le plus souvent favorablement avec un simple traitement local.

Sur 23 lésions anales et rectales simples, LOYGUE obtient 20 succès : une exérèse des lésions intestinales sus-jacentes est associée au traitement dans 11 cas. LOCKHART-MUMMERY insiste sur le fait que la présence d'une lésion anale ne signifie pas obligatoirement que le rectum soit atteint ni qu'il doive être amputé.

b) Les lésions anorectales et périanales importantes, graves nécessitent une intervention radicale d'exérèse.

Les fistules complexes hautes détruisent plus ou moins complètement l'appareil sphinctérien avec incontinence, les grandes suppurations ischiorectales, les fistules rectovaginales, les ulcérations rectales étendues nécessitent une proctectomie totale avec colostomie.

Dans de très rares cas, un rétablissement de la continuité peut être tenté mais avec un risque important de fistules anastomotiques (LOYGUE) et une proctectomie secondaire inévitable : une attitude conservatrice se solde pratiquement toujours par des échecs qui obligent à faire l'exérèse du rectum et de l'appareil sphinctérien, surtout si celui-ci est lésé. (HIVET) (Bibl. Compl. 6).

Pour TURNBULL, l'indication chirurgicale s'impose dans 100 % des formes rectales, même modérèment étendues.

Dans certains cas, chez le malade jeune refusant l'iléostomie, cet auteur accepte de conserver le rectum pour pratiquer un rétablissement de la continuité, mais ce geste n'est que temporaire, car chez tous les patients, tôt ou tard, la proctectomie totale s'imposera.

De plus, la cicatrisation de la plaie périnéale après amputation du rectum est souvent très difficile, retardée : dans de nombreux cas, elle dure plus de 6 mois, et parfois même quelques années. (LOCKHART-MUMMERY)

Sur 15 lésions anorectales graves, LOYGUE pratique 11 proctectomies avec iléostomie d'emblée ; 4 anastomoses iléorectales sont tentées, mais se soldent par 3 échecs.

6) Cas particulier des atteintes gastro-duodénales

Les très rares localisations gastro-duodénales de la maladie de Crohn constituent une exception à la règle générale de l'exérèse chirurgicale. Lorsque les signes de subocclusion ne diminuent pas sous traitement médical, il semble y avoir une indication de dérivation. (PRYSE-DAVIES) (230), (JONES) (142).

Globalement, d'après toutes les statistiques, les résultats chirurgicaux dans les atteintes coliques sont nettement meilleurs que ceux obtenus dans les localisations iléo-jéjunales.

DE DOMBAL, sur 151 malades obtient 96 % (80 malades sur 83) de rémission après une unique intervention lorsque le côlon seul est lésé, mais 76 % (52 malades sur 68) seulement dans les atteintes jéjuno-iléales pures.

III NOS RESULTATS PERSONNELS

a) Nombre de cas opérés et technique utilisée

Parmi nos 9 malades, 7 ont subi une intervention chirurgicale (observations 1, 2 3, 4, 5, 6, 8).

- 2 malades ont été opérés par erreur, subissant une laparotomie avec appendicectomie (observations 2 et 6).

3 malades ont subi une exérèse :

- 1 colectomie segmentaire gauche en urgence avec sigmoïdostomie (observation 3) mais le rectum pathologique n'a pu être enlevé.
- 1 colectomie totale avec ablation des 30 derniers centimètres d'iléon et anastomose iléo-rectale (observation 4)
- 1 hémicolectomie droite et ablation des 60 derniers centimètres d'iléon (observation 5).

- 1 malade a subi une appendicectomie avec dérivation temporaire (iléo-transversostomie), suivie d'une hémicolectomie droite avec ablation

des 50 derniers centimètres d'iléon (observation 1).
- 1 malade enfin a eu une dérivation (transversostomie) avec rétablissement de la continuité 3 mois plus tard (observation 8).

b) Antécédents chirurgicaux

Seule, notre malade n° 9 a subi, dans l'enfance, une appendicectomie qui est, sans doute, indépendante de la maladie de Crohn survenue plus de 20 ans plus tard.

c) Age et sexe

Le début de la maladie survient à 13 ans chez notre plus jeune malade (observation 6) et à 73 ans chez notre plus vieux malade (observation 3). L'âge moyen est de 27 ans : tous nos malades, sauf un, étant âgés de moins de 30 ans.

Il y a 6 hommes et 3 femmes.

d) Délai entre début de la maladie et date d'intervention

Il varie de 3 semaines (observations 1, 6 et 8) à 3 ans (observation 5). Il est de 2 mois pour les observations 2 et 3, d'un an pour l'observation 4, de 3 ans pour l'observation 5.

e) Circonstances du traitement chirurgical

- 3 malades sont opérés en période aigüe avec un autre diagnostic que celui de maladie de Crohn :

- le malade n° 2 est opéré avec le diagnostic de plastron appendiculaire : le chirurgien découvre un caecoascendant très épaissi, inflammatoire avec un appendice turgescent ; les 20 derniers centimètres du grêle présentent des lésions identiques ; les ganglions mésentériques correspondant sont hypertrophiés. L'histologie d'un des ganglions affirme la maladie de Crohn.

- le malade n° 6 est, de même, opéré pour appendicite aigüe: à l'intervention, il existe un état congestif et oedémateux de la région iléo-caecale avec de volumineuses adénopathies mésentériques. L'histologie de l'appendice et d'un ganglion prélevés est négative.

- le malade n° 8 est opéré pour péritonite. Le chirurgien découvre, en plus d'un pus abondant dans la cavité péritonéale, un épaississement avec inflammation marquée du côlon droit. L'histologie d'un fragment intestinal et d'un ganglion prélevés est négative.

- 2 malades sont opérés en période aigüe avec un diagnostic de maladie de Crohn :

- Dans l'observation 1, où le diagnostic est suspecté radiologiquement, une 1ère dérivation avec iléotransversostomie est pratiquée, suivie, 4 ans plus tard, d'une hémicolectomie droite. L'histologie de l'appendice et d'un ganglion prélevés lors de la 1ère intervention était négative, alors que la maladie de Crohn est confirmée sur la pièce d'hémicolectomie.

- Dans l'observation 3, où le diagnostic est fait par des biopsies rectales, le malade est opéré pour perforation rectale après lavement baryté : il est réalisé une colectomie segmentaire gauche associée à une sigmoïdostomie définitive.

- 2 malades enfin sont opérés pour maladie de Crohn connue (diagnostic clinique et radiologique) en raison des échecs du traitement médical, avec altération massive de l'état général, diarrhée et douleurs abdominales :

- le malade 4 subit une colectomie totale avec anastomose iléorectale.

- Le malade 5 subit une hémicolectomie droite.

Ainsi sur 7 indications de première intervention, 4 malades sont opérés avec le diagnostic de maladie de Crohn. Cela souligne les aspects trompeurs de la maladie, notamment au cours de la 1ère poussée aigüe : 2 malades en imposent pour une appendicite, un 3ème pose le problème étiologique d'une péritonite (l'appendicite perforée et la sigmoïdite diverticulaire sont seules discutées.)

D'autre part, parmi les 4 malades opérés avec le diagnostic de maladie de Crohn, la preuve histologique n'est apportée que dans un cas (observation 3). Dans les 3 autres cas, le diagnostic n'est que suspecté en fonction de l'évolution clinique, des signes radiologiques et endoscopiques. Cela souligne l'intérêt de l'intervention pour affirmer la maladie de Crohn sur l'étude microscopique de la pièce opératoire elle même car l'analyse de l'appendice, de ganglions prélevés est souvent négative. (observations 1, 6, 8).

f) Suites opératoires

Elles sont satisfaisantes 6 fois sur 7.

Dans l'observation 5, la malade est réopérée une 1ère fois 15 jours après l'hémicolectomie droite, pour abcès sous-phrénique droit, puis une 2ème fois 15 jours plus tard pour subocclusion du grêle. Elle décède quelques jours plus tard d'une insuffisance rénale aigüe.

Notre mortalité opératoire est donc de 1 sur 9.

g) Evolution post-opératoire à long terme

- Nous ne pouvons pas juger les malades 2 et 6 qui n'ont eu qu'une laparotomie avec appendicectomie :

- le malade 2 n'a eu aucune amélioration post-opératoire et est traité médicalement.

- la malade 6 rechute 3 ans après l'intervention et est soumise à un traitement médical.

- Pour 2 malades (observations 3 et 4), le recul évolutif est d'un an, avec un bon résultat.

- 2 malades rechutent après chirurgie : tous deux ont subi une simple dérivation (observations 1 et 8)

- Le malade 1 récidive 4 mois après avoir eu une iléo-transversostomie : un traitement médical est entrepris pendant 4 ans, mais il ne prévient pas les poussées évolutives. Une hémicolectomie droite est alors réalisée. Depuis cette résection, il est en rémission (recul actuel de 5 ans)

- Le malade 8 rechute un an et demi après avoir subi une transversostomie temporaire de 3 mois avec rétablissement de la continuité. Le traitement médical permet ensuite d'enrayer les poussées évolutives (recul de 3 ans.)

Parmi les malades ayant subi une résection ou une dérivation, il est intéressant de remarquer que ce sont les 2 cas traités par dérivation qui récidivent (4 mois et 1 an 1/2 après la 1ère intervention) : l'un est traité par hémicolectomie droite qui entraîne une rémission avec un recul de 4 ans actuellement, l'autre est soumis à un traitement médical (Salazopyrine, Aspirine, Bismuth au cours des poussées évolutives

CONCLUSIONS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

La résection des lésions intestinales est l'intervention de choix.

- Le traitement chirurgical s'impose impérativement dans certaines circonstances :

1) en urgence devant une perforation, une occlusion aigüe par sténose serrée, une hémorragie sévère.

2) dans les formes chroniques compliquées, rebelles au traitement médical constituées par les suppurations internes, les fistules irréductibles.

- Le principal problème est de définir la date de l'indication opératoire, lorsqu'une complication aigüe n'impose pas cette chirurgie en urgence. Ce choix est délicat et nécessite la collaboration du médecin et du chirurgien pour ne pas s'acharner à poursuivre un traitement médical inefficace et ne pas intervenir sur un malade trop affaibli. CROHN pense que le meilleur moment pour intervenir se situe en moyenne entre 2 et 3 années d'évolution, mais cette date est variable en fonction de chaque malade.

- Dans l'importante statistique de DE DOMBAL, près de 90 % des 332 malades colligés entre 1939 et 1968 ont eu besoin d'un geste chirurgical après une évolution plus ou moins longue.

- Le pourcentage des récidives, en cas de résection, varie de 20 à 60 % en fonction des statistiques qui diffèrent selon les critères de récidive retenus, la localisation iléale ou colique de l'atteinte initiale et surtout le recul évolutif : ces récidives sont de l'ordre de 50 % à 10 ans.

Il semble donc, à l'heure actuelle, que la chirurgie, en raison de ses nombreux inconvénients et notamment des risques importants de récidive, doive être écartée comme traitement systématique de la maladie encore non compliquée.

La thérapeutique chirurgicale a, sans doute, atteint maintenant ses limites en matière de maladie de Crohn. (GLOTZER)

C O N C L U S I O N S

Neuf observations personnelles de maladie de Crohn et une étude des données récentes de la littérature concernant l'anatomopathologie, les problèmes étiopathogéniques, immunitaires et thérapeutiques de cette affection nous permettent de dégager les conclusions suivantes :

1) La réaction épithélio-giganto-cellulaire et l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire retrouvés dans la paroi intestinale et les ganglions pathologiques témoignent d'une réaction immunitaire tissulaire, ce qui est confirmé par les aspects histologiques des lésions précoces et les données ultrastructurales de la phase chronique. La question fondamentale est de savoir si ces réactions immunologiques sont favorables, protectrices, ou au contraire néfastes, perpétuant la maladie.

2) Parmi les différentes théories pathogéniques proposées, l'hypothèse infectieuse garde actuellement toute sa valeur bien que les recherches bactériologiques et virologiques soient jusqu'à présent restées négatives. Les germes intestinaux, et notamment certaines souches de colibacilles qui semblent modifier les antigènes coliques, jouent probablement un rôle à un niveau encore inconnu dans la pathogénie de ces 2 affections proches que ce sont la maladie de Crohn et la rectocolite ulcérohémorragique.

L'existence de facteurs d'environnement et génétiques pourrait plaider en faveur d'une base immunologique.

3) De nombreux travaux actuels s'orientent en effet vers l'exploration de l'immunité de la maladie de Crohn. Les principales perturbations intéressent l'immunité cellulaire qui semble souvent déprimée, comme dans la majorité de nos observations : cette anergie relative est-elle responsable de l'affection ou représente-t-elle un phénomène secondaire résultant de la cause primitive de la maladie ?

Sur le plan de l'immunité humorale, la signification des anticorps anticôlon, d'ailleurs inconstants, reste imprécise, surtout depuis la découverte par ZWEIBAUM d'un isosystème naturel de groupe digestif.

4) Le traitement médical est en pleine évolution et doit être tenté aussi longtemps que possible. Si les conseils diététiques, les anti-infectieux restent très utiles, les corticoïdes et très vraisemblablement les immunodépresseurs agissent surtout comme anti-inflammatoires et n'ont qu'un effet suspensif.

La stimulation non spécifique de l'immunité par le B C G proposée par GEFFROY semble plus logique : ses résultats sont très encourageants et d'après les quelques publications de la littérature et notre expérience personnelle, surtout dans les formes jeunes, peu évoluées, non encore fibreuses et sclérosées. Mais seules, des séries ultérieures, randomisées, permettront de juger son efficacité réelle.

5) Le traitement chirurgical, avec exérèse des lésions, les dérivations étant pratiquement abandonnées aujourd'hui, garde des indications absolues devant certaines complications (les perforations, les phénomènes occlusifs, les hémorragies) ou certaines formes chroniques graves, rebelles au traitement médical, notamment les suppurations internes, les fistules irréductibles. Le problème capital est de définir la date de l'indication opératoire, variable en fonction de chaque malade.

Mais les récidives, malgrè la chirurgie d'exérèse, sont de l'ordre de 50 % à 10 ans et imposent souvent des résections itératives mutilantes.

Malgrè les progrès thérapeutiques, la maladie de Crohn reste une maladie sévère, très déroutante dans son évolution : il n'existe pas en effet de traitement spécifique puisque son étiopathogénie nous est encore inconnue.

Le Président de la Thèse :

Professeur P. CORTET

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 7 Mai 1973
Le Doyen
Pr. P. CABANNE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACHESON (E.D.). The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. Gut. 1960, 1, 291.

2 - ACHESON (E.D.). An association between ulcerative colitis, regional enteritis and ankylosing spondilytis. QQuart. J. Med 1960, 29, 489-499.

3 - AISENBERG (A.L.). Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkins disease. J. Clin. Irwest, 1962, 41, 1964-1970.

4 - ALBOT (G.), PARTURIER-ALBOT (M.), CAMILLERI (J.P.) et DIEBOLD (J.). La maladie de Crohn colique. Etude cytologique et ultrastructurale des infiltrats inflammatoires plasmocytaires et épithéliogigantocellulaires. Sem. Hôp. 1970, 46, 1545-1566

5 - ALEXANDER WILLIAMS (J.). The place of surgery in Crohn's disease. Gut. 1971, 12, 739-749.

6 - ALMY (T.P.), SHERLOCK (P.). Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology 1966, 51, 757-763.

7 - ALUWIHARE (A.P.R.). The ultrastructure of the colon on Crohn's disease. Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, p. 162-164.

8 - AMIEL (J.L.), LITWIN (J.), RERARDET (M.). Essai d'une immunothérapie active non spécifique par le coryne bacterium parvum formolé Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 1969, 14, 909-911.

9 - APFEL (C.), PETERS (J.). Tumors and serum glycoproteins. The symbodies. Progr. exp. Tumor Res. (Basel) 1969, 12, 1-54.

10 - ARDEN-JONES (R.) Immunosuppression therapy in Crohn's disease. Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 2, 171-173.

.../...

11 - ATWELL (J.D.), DUTHIE (H.L.). The absorption of water, sodium, potassium from the ileum of humans showing the effects of regional enteritis. Gastroenterology 1964, 46, 16-22.

12 - ATWELL (J.D.), DUTHIE (H.L.), GOLIGHER (J.C.). The outcome of Crohn's disease. Brit. J. Surg. 1965, 52, 966-972.

13 - AVERY-JONES (F.), BROWN (P.), LENNARD-JONES (J.E.) Azathioprine for Crohn's disease. The Lancet. 1969, 11, 795.

14 - BACH (J.F.), DARDENNE (M.), BACH (M.A.). Dosage des métabolites actifs des immunosuppresseurs dans le sérum. Application à l'Azathioprine. P. Med. 1972, 1, 35, 2293-2297.

15 - BACH (J.F.), FOURNIER (C.). Définition et évaluation des immunosuppresseurs. P. Med. 1972, 1, 35, 2289-2291.

16- BACON (H.E.), PEZZUTTI (J.E.) . Granulomatous iléocolitis. Report of 61 cases. JAMA 1966, 1330-1334.

17 - BANKS (B.M.), ZETZEL (L.), RICHTER (H.S.). Morbidity and mortality in regional enteritis. Amer. J. Dig. Dis. 1969, 14, 369-379

18 - BARBER (K.W.), WAUGH (J.M.), BEAHRS (C.H.), SAUER (W.G.). Indications for and the results of surgical treatment of regional enteritis. Ann. Surg. 1962, 156, 3, 472-482.

19 - BARGEN (J.A.) Nonsurgical management of regional enteritis. J. Amer. Ass. Med 1957, 165, 2045.

20 - BENDIXEN (G.). Specific inhibition of the in vitro migration of leucocytes in ulcerative colitis and Crohn's disease. Scand.J. Gastroent. 1967, 2, 214-221.

.../...

21 - BICKS (R.), AZAR (M.), ROSENBERG (E.). Delayed hypersensitivity reactions in the intestinal tract. Small intestinal lesions associated with xylose malabsorption. Gastroenterology 1967, 53, 437-443.

22 - BINDER (H.J.), SPIRO (H.M.), THAYER (W.R.). Delayed hypersensitivity in regional enteritis and ulcerative colitis. Amer. J. Dis. 1966, 11, 572-574.

23 - BINDER (V.) et Coll. A genetic study of ulcerative colitis. Scand. J. Gastroenterology 1966, 1, 49-56.

24 - BISHOP (R.P.), BREWSTER (A.C.), ANTONIOLI (D.A.). Crohn's disease of the mouth. Gastroenterology. 1972, 62, 2, 302-306.

25 - BLACKBURN (G.), HADFIELD (G.), HUNT (A.H.). Regional ileitis. St Bart. Hosp. Rep. 1939, 72, 181.

26 - BOOTH (C.L.), MAC INTYRE (I.), MOLLIN (D.L.). Nutritional problems associated with extensive lesion in the distal small intestine in man. Quart. J. Med. 3 3, 401-420, 1964.

27 - BOPP (W.C.), BARGEN (J.A.), DIXON (L.F.). Regional enteritis. Roentgen therapy. Roc. Mayo Clin 1950, 25, 1.

28 - BORGSTRÖM (B.), LUNDH (G.), HOFMAN (A.F.). The site of absorption of conjugated bile salts in man. Gastroenterology 1963, 45, 229-238.

29 - BREGNAN (E.), KIRSNER (J.B.). Increased adsorption affinity of abnormal serum globulins in ulcerative colitis and other diseases. Amer.J. Clin. Path. 1964, 42, 368-370.

30 - BROBERGER (O.). Immunologic studies in ulcerative colitis. Gastroenterology 1964, 47, 229-240.

.../...

31 - BROOKE (B.N.), HOFFMANN (D.C.), SWARBRICK (E.T.). Azathioprine for Crohn's disease. Lancet 1969, 2, 612-614.

32 - BROOKE (B.N.), JAVETT (S.L.), DAVISON (C.W.). Further experience with azathioprine for Crohn's disease. Lancet 1970, 21, 1050-1054.

33 - BROWN (C.H.) et ACHKAR (E.). Azathioprine therapy for inflammatory bowell disease. Amer. J. of Gastroent. 1970, 54, 4.

34 - BROWN (S.M.), TAUB (R.N.), PRESENT (D.H.). Shotern lymphocyte cultures in regional enteritis. Lancet 1970, 1, 1112.

35 - BURMAN (J.H.), COOKE (W.T.), WILLIAMS (J.A.). The fate of ileorectal anastomosis in Crohn's disease. Gut 1971, 12, 432-436.

36 - BURMAN (J.H.), THOMPSON (H.), COOKE (W.T.), WILLIAMS (J.A.). The effects of diversion of intestinal contents on the progress of Crohn's disease of the large bowel. Gut. 1971, 12, 11-15.

37 - BURTIN (P.), VON KLEIST (S.). Immunochemical studies on human colonic tumors, carcinoma of the colon, and antecedent epithelium. Edited by WJ BURDETTE-SPRINGFIELD, Charles Thomes publisher. 1970 P. 150-157.

38 - BUSSON (A.). Etudes sur la coprologie fonctionnelle des hémicolectomies droites et de l'indigestion caecocolique droite. Acta. Gastr. Belg. 1958, 21, 7.

39 - BUSSON (A.), BARD (M.). Adénite mésentérique aigüe et maladie de Crohn. Arch. Mal. App. Dig. 1960, 49, n° 3, 236-244.

40 - CADY (A.B.), RHODES (J.B.), LITTMAN (A.), CRANE (R.K.). Lactase deficit in ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology 1965, 48, 808-809.

.../...

41 - CANTWELL (J.D.), KETTERING (R.F.), CARNEY (A.), LUDWIG (J.). Adenocarcinome complicating regional enteritis. Report of a case and reviews of literature. Gastroenterology 1968, 54, 599-604.

42 - CARLSSON (M.), RYD (H.), STERNBY (N.H.). A case of human infection with pasteurella pseudotuberculosis X. Acta path. Microbiol. Scand. 1964, 62, 128.

43 - CARTENSEN (J.), POULSEN (E.). Food additives and food contaminants. Regional enteritis. Skandia internat. symposia 283-299.

44 - CATTAN (D.). Entérite régionale. Aspects cliniques. Retentissement métabolique à propos de 35 observations. Thèse Paris. 1964, 805.

45 - CATTELL (R.B.). Panel discussion. Regional enteritis. Gastroenterology 1959, 36, 403-408.

46 - CERF (M.), HANSEN (M.). Phénomènes immunitaires en pathologie intestinale. Rev. Prat. 1972, 22, 14, 2235-2244.

47 - CHANOINE (F.), JADOT (R.). Considérations thérapeutiques sur 44 cas d'entérite régionale. Acta Gastr. Ent. Belg. 1960, 23, 14.

48 - CHANOINE (F.). Traitement de la maladie de Crohn par les dérivés salicylés. A cta Gastroent. Belg 1968, 21, 3, 163-177.

49 - CHESS (S.), OLANDER (G.), PUESTON (C.B.), BENNER (W.), CHESS (D.). Regional enteritis : clinical and experimental observations. Surg. Gynec. obstet. 1950, 91, 343.

50 - COHEN (W.N.), LUTTWAK (E.M.). Recurrent Crohn's disease after 39 years. Brit. J. Radiol. 1972, 45, 538, 764-765.

51 - COLCOCK (B.P.), VANSANT (J.H.). Surgical treatment of regional enteritis. New Eng. J. Med. 1960, 262, 435.

.../...

52 - COLCOCK (B.P.). Regional enteritis : a surgical enigma. Surg. Clin. N. Amer. 1964, 44, 779-784.

53 - COLCOCK (B.P.), FORTIN (C.). Surgical treatment of regional enteritis. Am. Surg. 1965, 161, 812-818.

54 - COLCOCK (B.P.). Surgical treatment of regional enteritis. Amer. J. of Surg. 1967, 114, 398-401.

55 - COLCOCK (B.P.) Surgical management of enterocolitis. Surg. Clin. N. Amer. 1971, 51, 775-781.

56 - COOKE (W.T.). Azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1970, 5, 1195-1196.

57 - CRISMER (R.), DREZE (CH.). Le traitement de la maladie de Crohn par la delta cortisone. Acta. Gast. Ent. Belg. 1959, 22, 229.

58 - CRISMER (R.), DREZE (CH.). Suites du traitement chirurgical de la maladie de Crohn à propos de 60 observations. Acta. Gastroent. Belg. 1960, 23, 69-79.

59 - CRISMER (R.), DREZE (CH.), DODINVAL (P.). Maladie de Crohn à localisation iléocaecale chez des jumeaux univitellins. Arch. Fr. App. Dig. 1963, 52, 957-969.

60 - CRISMER (R.). Le traitement médical de la maladie de Crohn. Actual hépato gastroent. 1968, 4, A 85-A 94.

61 - CRISMER (R.). Les signes cliniques des localisations anorectales de la maladie de Crohn. Arch. Fr. App. Dig. 1971, 60, 10-11 bis, 3 à 16.

62 - CRISMER (R.), DELFORGE (M.). A propos du traitement immunologique de la maladie de Crohn. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1971, 60, 10-11, 572-573.

.../...

63 - CRISPIN (A.R.), TEMPANY (E.). Crohn's disease of the jejunum in children. Arch. Dis. Child. 1967, 42, 632-635.

64 - CROHN (B.B.), GINZBURG (L.), OPPENHEIMER (J.). Iléite régionale. J.A.M.A. 1932, 99, 1323-1329.

65 - CROHN (B.B.), BERG (A.A.). Right sided (regional) colitis J.A.M.A. 1938, 110, 32-36.

66 - CROHN (B.B.), YARNIS (H.). Regional ileitis. GRUNE and STRATTON. Second Edition. New York. 1958.

67 - CROHN (B.B.). Personnal communication to KIRSNER and SPENCER. Ann. intern. Med. 1962, 59, 133.

68 - CROHN (B.B.). The pathology of acute regional enteritis. Amer. J. Dig. Dis. 1965, 10, 565-572.

69 - CURRAN (R.C.), CREAMER (B.). Ultrastructural changes in some disorders of the small intestine associated with malabsorption. J. Path. Bact. 1963, 86, 1-6.

70 - DAHLQUIST (A.). General aspects on intestinal enzymes. Function and alteration in pathological conditions. Regional enteritis. Skandia international symposia. P. 303-317.

71 - DELCYERS (L.), BREMER (A.). Résultats éloignés du traitement de l'entérite de Crohn et de ses complications par résection étendue. Acta. Gastroent. Belg. 1960, 23, 1, 80-90.

72 - DEMOLE (M.), SAYEGH (C.), SQUALILI (E.H.). Possibilités et résultats thérapeutiques dans l'entérite régionale. Praxis. 1965, 54, 1402.

.../...

73 - DEUDHAR (S .D.), MICHENER (W.), FARMER (R.). A study of the immunological aspects of chronic ulcerative colitis and transmural colitis. Amer. J. Clin. Path. 1969, 51, 591-597.

74 - de DOM BAL (F.T.), BURTON (I.), GOLIGHER (J.C.). The early and late results of surgical treatment for Crohn's disease. Brit. J. Surg. 1971, 58, 11, 805-816.

75 - DONALDSON (R.M.). Studies of the pathogenesis of steatorrhea on the blind loop syndrom. J. Clin. Irwest 1965, 44, 1815-1825.

76 - DORDAL (E.S.), GLAGOV (A.) and KIRSNER (J.B.). Hepatic lesions in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1967, 52, 239-253.

77 - DOTEWALL (G.), KOCK (N.G.). Absorption studies in regional enterocolitis. Scand. J. Gastroent. 1968, 3, 293-298.

78 - DRUCKER (W.), JEEJEEBOY (K.N.). Azathioprine, an adjuvant to surgical therapy of granulomatous enteritis. Amer. Surg. 1970, 172, 6, 618-626.

79 - DUDENEY (T.P.). Crohn's disease of the mouth. Proc. Roy. Soc. Med. 1969, 62, 1237.

80 - DUPUY (R.), DURET (P. P, VALLIN (J.), THIROLOIX (J.). Maladie de Crohn de l'estomac. Revue de la littérature à propos d'un cas. Arch. Fr. App. Dig. 1970, 59, 1-2, 29-38.

81 - DYER (N.K.), VERBOV (J.L.), DAWSON (A.M.), BARRIE (P.F.) STAUFELD (A.G.). Périarthrite noueuse cutanée et maladie de Crohn. Lancet. 1970, 7648, 648-650.

82 - DYKES (P.W.). Delayed hypersensitivity in Crohn's disease. Proc. Roy. Soc. Med. 1970, 63, 906-908.

.../...

83 - EADE (M.N.), COOKE (W.T.), BROOKE (B.N.). Liver diesase in Crohn's colitis. A study of 21 consecutive patients having colectomy. Am. Internat. Med. 1971, 74, 518-528.

84 - EDELMANN (G.). Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. Actual. Hépato. Gastroent. 1968, 4, 1, A 95-A 103.

85 - EDWARDS (H.). Treatment of regional enteritis. J. Roy. Coll. Surg. 1964, 9, 115-127.

86 - EDWARDS (H.). Crohn's disease, an enquiry into its nature and consequences. Am. Roy. Coll. Surg. (Engl). 1969, 44, 121-139.

87 - EGGERT (R.C.), WILSON (I.D.), GOOD (R.A.). Agammaglobulinemia and regional enteritis. Ann. Intern. Med. 1969, 71, 581-585.

88 - ENKER (W.E.), BLOCK (G.E.). The operative treatment of Crohn's disease complicated by fistulae. Arch. Surg. 1969, 98, 493-499.

89 - ENKER (W.E.), BLOCK (G.E.). Reoperative and intraoperative evaluation for patients with Crohn's disease and fistulas. Surg. Clin. of North America. 1970, 50, 1, 123-132.

90 - EPSTEIN (W.L.) Granulomatous hypersensitivity. Progr. Alleg 1967, 11, 36-88.

91 - EWEN (S.W.B.), ANDERSON (J.), GALLOWAY (J.M.D.), MILLER (J.D.B. KYLE (J.). Crohn's disease initially confined to the appendix. Gastroenterology 1971, 60, 5, 853-857.

92 - FAHRLÄNDER (H.), BAERLOCHER (Ch.). Clinical features and epidemiological data in the Basle Area. Regional enteritis. Skandia International Symposia. Oct. 1970, 131-141.

.../...

93 - FAHRLÄNDER (V.), HUBER (F.). Tierexperimentelle Untersuchungen über allergische Entzündungen in Dünndorm. Gastroenterologia (Basel) 1962, 97, 156-187.

94 - FARMER (R.G.), HAWK (W.A.), TURNBULL (P.B.). Regional enteritis of the colon. A clinical and pathologic comparison with ulcerative colitis. Amer. J. Dig. Dis. 1968, 13, 501-514.

95 - FASSIO (E.). - l'entéropathie allergique. Presse Médicale 1959, 67, 7, 251-252. - iléopathie allergique et ses incidences chirurgicales. Presse Med. 1960, 68, 2, 395-397.

96 - FAUSA (O.), GJONE (E.). Azathioprine therapy in Crohn's disease. Acta. Med. Scand. 1972, 190, 211-212.

97 - FELDMAN (F.), CANTOR (D.), SOLL (S.), BACHRACH (W.). Psychiatric study of a consecutive serie of 19 patients with regional ileitis. Brit. Med. J. 1967, 4, 711-714.

98 - FIASSE (R.), KESTENS (P.J.), de RAEMAKER (L.), HUAUX (J.P.). Evolution d'un cas de résection étendue du grêle dans la maladie de Crohn. Traitement diététique et conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. Ann. Chir. 1970, 24, 9-10, 559-563.

99 - FIELDING (J.F.), COOKE (W.T.). A C T H and corticosteroids in Crohn's disease. Gut 1970, 11, 921-927.

100- FIELDING (J.F.), PRIOR (P.), WATERHOUSE (J.A.), COOKE (W.T.). Malignancy in Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 1972, 7, 1, 3-7.

101- FINK (S.). The symbodies : factor in the pathogenesis of ulcerative colitis. Editorial. Gastroenterology 1970, 59, 334-335.

102- FLETCHER (J.), HINTON (J.M.). Tuberculin sensitivity in Crohn's disease. A controlled study. The Lancet 1967, 2, 753-754.

.../...

103 - FOX (J.A.). Coloscopie au cours de la maladie de Crohn. Arch. Fr. App. Dig. 1972, 61, 4-5, 373-375.

104 - FREYSZ (H.), HAEMMERLI (A.), KARTAGENER (M.). Ileitis regionalis bei einen weiblichen. zwillingspaar. Gastroenterologia (Basle) 1958, 89, 75-82.

105 - FROMM (H.), WILSON (F.A.), RODGERS (J.B.), BALLINT (J.A.). Granulomatous bowel (Crohn's) disease. Arch. Intern. Med. 1971, 128, 739-745.

106 - FRUIN (R.C.), MIREE (J.), LITTMAN - (A.). Roentgen therapy for regional enteritis ? Comment. Gastroenterology. 1967, 52, 134-135.

107 - GEFFROY (Y.), BOURREILLE (J.), COLIN (R.), LAUMONIER (R.), HEMET (J.) et FONDINARE (A.). La réépithélialisation des lésions coliques de la maladie de Crohn. Sem. Hôp. Paris 1970, 30, 2077-2083.

108 - GEFFROY (Y.), COLIN (R.), CHARVET (P.). Essai de traitement immunologique de la maladie de Crohn. Note préliminaire. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1970, 59, 3, 157-162.

109 - GEFFROY (Y.), COLIN (R.), HECKETSWEILLER (Ph.). Aspects nouveaux du traitement de la maladie de Crohn. Revue Prat. 1971, 21, 2599-2612.

110 - GELFAND (M.D.), KRONE (C.L.). Dysphagia and oesophagil ulceration in Crohn's disease. Gastroenterology. 1968, 55, 510.

111 - GELZAYD (E.A.), KRAFT (S.C.), FITCH (F.W.). Distribution of immunoglobulins in human rectal mucosa. Ulcerative colitis and abnormal mucosal control subjects. Gastroenterology, 1968, 54, 341-347.

.../...

112 - GILBER (J.A.L.) and SARTOR (V.E.). Regional enteritis : patterns and medical management. Canad. Med. Ass. J. 1964, 91, 23-27.

113 - GLOTZER (D.J.), STONE (A.), PATTERSON (J.F.). Prognosis after surgical treatment of granulomatous colitis. New Engl. J. Med. 1967, 277, 273-279.

114 - GLOTZER (D.J.), SILEN (W.). Surgical management of regional enteritis. Gastroenterology. 1971, 61, 5, 751-755.

115 - GOLDMAN (L.I.), BRALOW (S.P.), COX (W.). Adenocarcinoma of the small bowell complicating Crohn's disease. Cancer 1970, 26, 1119-1125.

116 - GOLDSTEIN (F.), MURDOCK (M.G.). Clinical and radiologic improvment of Salicylazosulfpyridine. Amer. J. Dig. Dis. 1971, 16, 5, 421-431.

117 - GOLIGHER (J.C.), de DOMBAL (F.T.), BURTON (J.) Surgical treatment of Crohn's disease and its results. Skandia International Symposia Sept. 1970, P. 166-176.

118 - GRAY (J.). Antibodies to cow's milk in ulcerative colitis. Brit. Med. J. 1961, 2, 1265-1266.

119 - GRAY (S.I.), REIFENSTEIN (R.W.), BENSON (J.A.), YOUNG (J.C.) Treatment of ulcerative colitis and regional enteritis with A C T H. Arch. Intern. Med. 1951, 87, 646.

120 - GUIVARCH (M.). Iléite terminale et maladie de Crohn. Introduction au débat. Colloque Paris-Lille. Ann. Chir. 1971, 26, 11-12, 671-673.

121 - GUMP (F.), LEPORE (M.J.). Prognosis in acute and chronic regional enteritis. Gastroenterology 1960, 39, 694-701

.../...

122 - GUMP (F.E.), LEPORE (M.), BARKER (H.G.). A revised concept of acute regional enteritis. Ann. Surg. 1967, 166, 942.

123 - HADFIELD (G.). The primary histological lesion of the regional ileitis. Lancet 1939, 2, 773-775.

124 - HAMMARSTRÖM (S.), LAGERCRANTZ (R.), PERLMANN (P.), GUSTAFSSON (B.). Immunological studies in ulcerative colitis. Colon antigen and human blood group A and H like antigens in germ free rats. J. Exp. Med. 1965, 122, 1075-1086.

125 - HAMMER (B.P.), ASHURTS (A.), NAISH (J.). Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 1968, 9, 17-21.

126 - HARRISON (W.). Autoantibodies against intestinal and gastric mucous cells in ulcerative colitis. Lancet 1965, 1, 1346-1350.

127 - HELMS (C.H.), BRADSHAW (H.H.). Elective appendicectomy in the presence of regional enteritis. Surg. Gynec. Obstet. 1964, 119, 330-332.

128 - HESS THAYSSEN. Discussion about medical management. Regional enteritis. Skandia International Symposia 1970, P. 163

129 - HILL (M.J.), DRASAR (B.S.). Degradation of bile salts by human intestinal bacterie. Gut. 1968, 9, 22-27.

130 - HILLEMAND (B.). Revue générale sur la maladie de Crohn. Cahiers du Collège de Médecine 1969, 10, 833-855.

131 - HINZ (C.), PERLMANN (P.), HAMMARSTRÖM (S.). Reactivity in vitro of lymphocytes from patients with ulcerative colitis. J. Lab. Clin. Med. 1967, 70, 752-759.

132 - HISLOP (G.), GRANT (K.). Genetic tendancy in Crohn's disease. Gut, 1969, 10, 994-995.

.../...

133 - HOFFBRANT (J.). Folate deficiency in Crohn's disease, incidence, pathogenesis and treatment. Brit. Med. J. 1968, 2, 7175.

134 - HOFMANN (A.F.), SMALL (D.M.). Detergent properties of bile salts : correlation with physiologic function. Ann. Rev. Med. 1967, 18, 333-376.

135 - HOMANS (J.), HASS (G.). Regional ileitis : a clinical, not a pathological entity. New Engl. J. Med. 1933, 209, 1315-1324.

136 - HOWEL JONES (J.), LENNARD-JONES (J.E.), LOCKART-MUMMERY (H.E.) Experience in the treatment of Crohn's disease of the large intestine. Gut. 1966, 7, 448-452.

137 - ISRAEL (L.). La polychimiothérapie des cancers bronchiques. Progrès Med. 1971, 99, 23-27.

138 - JAWETT (S.L.), BROOKE (B.N.). Acute dilatation of colon in Crohn's disease. Lancet. 1970, 2, 126-128.

139 - JEFFRIES (G.H.), SLEISINGER (M.H.). Abnormal enteric loss of protein in gastrointestinal diseases. In plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. P. 105-115. Ejnar Munksgaards Forlag-Copenhagen.

140 - JENSEN (K.B.), GOLTERMANN (N.), JARNUM (S.). IgM turnover in Crohn's disease. Gut 1970, 11, 223-228.

141 - JOHNSON (O.A.), HOSKINS (D.W.), THORBJARNARSON (B.). Crohn's disease of the stomach. Gastroenterology 1966, 50, 57.

142 - JONES (G.W.), DOOLEY (R.), SCHOENFIELD (L.J.). Regional enteritis with involvement of the duodenum. Gastroenterology 1966, 51, 1018-1022.

.../...

143 - JONES (J.H.), LENNARD-JONES (J.E.), LOCKHART-MUMMERY (H.E.). Experience in treatment of Crohn's disease of large intestine. Gut. 1966, 7, 448-452.

144 - JONES (J.V.). Development of sensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with sarcoidosis. Clin. Exp. immunol. 1967, 2, 477-487.

145 - JONES (J.V.), HOUSLEY (J.), ASHURT (P.M.). Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease. Gut. 1969, 10, 52-56.

146 - KASPER (H.), ZIMMERMANN (H.D.), NAGELE (E.). Azathioprine behandlung bei enteritis regionalis (Morbus Crohn). Deut. Med. Wochenshr. 1970, 23, 1261-1265.

147 - KIEKENS (R.), DELGADILLO (L.). La résorption des graisses et des protéines après résection massive du grêle. Acta gastroent. belg. 1972, 35, 151-171.

148 - KIRSNER (J.B.), GOLDGRABER (M.B.). Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. Gastroenterology 1960, 38, 536-562.

149 - KIRSNER (J.B.), SPENCER (J.A.). Family occurences of ulcerative colitis, regional enteritis and ileocolitis. Ann. Intern. Med. 1963, 59, 133-144.

150 - KLECKNER (M.S.). The liver in regional enteritis. Gastroenterology 1958, 30, 416.

151 - KLEPPING (C.); VIARD (H.), MICHIELS (R.). Maladie de Crohn à localisation iléo-caecale. Sem. Hôp. Paris 1970, 18, 1240-1242.

152 - KOFFLER (D.), MINKOWITE (S.), ROTHMAN (W.), GARLOCK (J.). Immuno-cytochemical studies in ulcerative colitis and regional ileitis. Amer. J. Path. 1962, 41, 733-745.

.../...

153 - KORELITZ (B.I.), PRESENT (D.H.), ALPERT (L.I.), MARSHAK (R.H.), JANOWITE (H.D.). Recurrent regional ileitis after ileostomy and colectomy for granulomatous colitis. New Engl. J. Med. 1972, 287, 3, 110-115.

154 - KORELITZ (B.I.). Prognosis of granulomatous colitis with outset in childhood. J. Mount Sinaï Hosp. N.Y. 1967, 13, 1-13.

155 - KOUTNY (J.). Expérience clinique et chirurgicale de 70 cas de maladie de Crohn. Acta clin. Belg. 1970, 10, 981-1010.

156 - KRAFT (S.), RIMPILA (J.), FITCH (F.), KIRSNER (J.). Immunohistochemical studies of the colon in ulcerative colitis. Arch. Path. 1966, 82, 366-378.

157 - KRAFT (S.C.), FORD (H.E.), MAC CLEERY (J.L.). Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 1968, 54, 1251.

158 - KRAFT (S.C.), KIRSNER (J.B.). Immunological apparatus of the gut and inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1971, 60, 5, 922-951.

159 - KRAUSE (U.). Epidemiology of Crohn's disease in Sweden. Regional enteritis. Skandia International Symposia 1970. P. 142-151

160 - KRAUSE (U.). Early or late operation in the treatment of Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 1971, 6, 479.

161 - KUDRMANN (J.), MARATKA (J.). Sarcoid reaction in Crohn's disease. Stud. Pneumol. Phtiseol. Cech. 1970, 30-9, 428-430.

162 - KYLE (J.), BELL (T.M.), PORTEOUS (Y.B.), BLAIR (D.W.). Factors in the oetiology of regional enteritis. Bull. Soc. Int. Chir. 1963, 22, 575-584.

.../...

163 - KYLE (J.). Surgery of regional enteritis. Austr. New Zeal. J. Surg. 1964, 34, 116-122.

164 - KYLE (J.), BLAIR (D.). Epidemiology of regional enteritis in NorthEast Scotland. Brit. J. Surg. 1965, 52, 215-217.

165 - KYLE (J.). Prognosis after ileal resection for Crohn's disease. BritJ. Surg. 1971, 58, 10, 735-737.

166 - KYLE (J.). An epidemiological study of Crohn's disease in the North East Scotland. Gastroenterology. 1971, 61, 6, P. 826-833.

167 - LAGERCRANTZ (R.), HAMMARSTROM (S.), PERLMANN (P.), GUSTAFSSON (B.). Immunological studies in ulcerative colitis. Incidence of antibodies to colon antigen in ulcerative colitis and other gastrointestinal diseases. Clin. exp. immunol. 1966, 1, 263-276.

168 - LAMBERMONT (J.). Immunosuppresseurs dans l'iléocolite granulomateuse. A propos de 2 cas favorables. P. Méd. 1970, 78, 19, 889-890.

169 - LAURENCE (G.). Anatomie, physiologie et physiopathologie du système lymphatique mésentérique. Aspects cliniques. Revue Prat. 1962, 12, 337 -356.

170 - LAW (D.H.). Regional enteritis. Gastroenterology. 1969, 56, 6, P. 1086-1110.

171 - LEBACQ (E.), FLASSE (B.), DEVOGELAERE (J.P.), SMEETS (F.), BOSLY (A.).Phénomènes immunologiques dans la maladie de Crohn Tentative d'application d'un nouveau test diagnostic. Acta. Gastroenterol. Belg. Soc. 1970, 33, 12, 855-860.

172 - LEE (E.C.G.), DOWLING (B.L.). Perimuscular excision of the rectum for Crohn's disease and ulcerative colitis. A conservative technique. Brit. J. Surg. 1972, 59, 1, 29-32.

.../...

173 - LENNARD-JONES (J.E.), STALDER (G.A.). Prognosis after resection of chronic regional ileitis. Gut. 1967, 8, 332-336.

174 - LENNARD-JONES (J.E.). Medical aspects of Crohn's disease. Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 81.

175 - LENNARD-JONES (J.E.), WILLIAMS (C.B.). Azathioprine in the treatment of Crohn's disease. Proc. of the Roy. Soc. of Med 1972, 65, 3, 291-293.

176 - LETWIN (E.), BONDAR (G.F.), MACKENZIE (W.C.). Crohn's disease. Diagnosis and management of 50 surgically proved cases. Canad. J. Surg. 1963, 6, 450-455.

177 - LEVRAT (M.), MULLER (J.), PASQUIER (J.). Jéjunite allergique et oedème de Quincke. Arch. Mal. App. Dig. 1961, 50, 5, 564-568.

178 - LEVRAT (R.), PEYCELON (R.), LAMBERT (R.). Une observation d'iléite de Crohn. Terrain prédisposant constitutionnel. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1962, 51, 1201-1203.

179 - LEVRAT (M.), PASQUIER (J.), LAMBERT (R.). Entérites et entéropathies. Encycl. Médic-Chir. Traité Estomac. Fasc. 9057 G 10, 4-1963.

180 - LICHTENSTEIN (H.), POUPON (R.), BODIN (F.), CONTE (M.). Rôles respectifs de la pullulation microbienne et de la résection dans la pathologie de la diarrhée après iléectomie pour maladie de Crohn. Effet de l'association antibiotique-cholestyramine. Sem. Hop. Paris. 1973, 49, 8, 561-564.

181 - LICHTENSTEIN (H.), POUPON (R.), BODIN (F.), CONTE (M.). Tentative de traitement de 5 cas graves d'iléite de Crohn par le B.C.G. Sem. Hôp. Paris 1973, 49, 8, 565-571.

.../...

182 - LOCKHART-MUMMERY (H.E.), M ORSON (B.C.). Crohn's disease of the large intestine and distinction from ulcerative colitis. Gut. 1960, 1, 87-105.

183 - LOCKHART-MUMMERY (H.E.), MORSON (B.C.). Crohn's disease of the large intestine. Gut. 1964, 5, 493-509.

184 - LOCKHART-MUMMERY (H.E.). Traitement chirurgical des lésions anorectales au cours de la maladie de Crohn. Arch. Fr. App. Dig. 1971, 60, 10-11, P. 23 à 28.

185 - LOYGUE (J.), HUGUIER (M.). Le traitement chirurgical des localisations anorectales de la maladie de Crohn. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1971, 60, 10-11, 29-34.

186 - LOYGUE (J.), SANDOR (G.), LEVY (M.), MALAFOSSE (M.), HUGUET (C.), HUGUIER (M.), LEVY (E.). Etude comparative de diverses protéines sériques chez des malades atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique et de maladie de Crohn. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1972, 61, 10-11, 649-662.

187 - MAC BRIDE (J.A.), KING (M.J.), BAIRIE (A.G.), CREAN (G.P.), SIRCUS (W.). Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory diseases of the intestines. Brit. Med. J. 1963, 2, 483-486.

188 - MAC CAFFERY (T.D.), KRAFT (S.C.), ROTHBERG (R.M.). Influence of assay techniques in characterizing cow's milk antibodies in patients with inflammatory bowel disease. J. Lab. Clin. Med. 1970, 76, 874-875.

189 - MAC CALLUM (D.I.), KIMONT (P.D.C.). Dermatological manifestations of Crohn's disease. Brit. J. derm. 1968, 80, 1.

190 - MAC CONNELL (R.B.). The genetics of gastrointestinal disorders. Oxford University Press London 1966.

.../...

191 - MAC CONNELL (R.B.). Genetic factors in Crohn's disease. Regional enteritis. Crohn's disease. Skandia Internat. Symposia. Oct. 1970, P. 220-230.

192 - MAC GOVERN (V.J.), GOULSTON (S.J.M.). Crohn's disease of the colon. Gut. 1968, 9, 164.

193 - MACHELLA (T.E.), HOLLAN (C.R.). Effect of cortisone on clinical course of chronic regional enteritis and chronic idiopathic ulcerative colitis. Amer. J. Med. Sci 1951, 221, 501.

194 - MADDEN (J.L.), RAVID (J.M.), HADDAD (J.R.). Regional oesophagitis : a specific entity simulating Crohn's disease. Ann. Surg. 1969, 170, 351.

195 - MAINGUET (P.). La flore de l'intestin grêle dans les résections intestinales étendues. Acta gastroent. belg. 1972, 35, 210-215.

196 - MARTSON (A.). Patterns of intestinal ischemia. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1964, 35, 151-181.

197 - MARX (F.W.). Incindental appendicectomy with regional enteritis. Arch. Surg. 1964, 88, 546-551.

198 - MASSHOFF (W.). Die pseudotuberkulose ds Meuschen. Dtsch. med. Wschr. 1962, 87, 915.

199 - MATHE (G.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.) et Coll. Démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aigüe lymphoblastique humaine. Etudes clin. et biol. 1968, 13, 454-459.

200 - MEADOWS (T.R.), BATSAKIS (J.G.) Histopathological spectrum of regional enteritis. Arch. Surg. Chicago 1963, 87, 976-982.

.../...

201 - MEIHOFF (W.R.), KERN (F.). Bilt salt malabsorption in regional ileitis, ileal resection and marmitol induced diarrhea. J. clin. Irwest. 1968, 47, 261-267.

202 - MENDELOFF (A.I.), MONK, SIEGEL, LILIENFELD. Some epidemicological features of ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology. 1966, 51, 748-752.

203 - MENGUY (R.). Le traitement chirurgical de la perforation intestinale en péritoine libre dans la maladie de Crohn. Chirurgie 1971, 97, 4, 205-214.

204 - MEYNELL (M.J.), COOKE (W.T.), COX (E.V.), GARDIER (R.). Serum cyanocololamin level in chronic intestinal disorders. Lancet 1957, 4, 901.

205 - MITCHELL (D.N.), REES (R.J.W.). Agent transmissible for Crohn's disease tissue. Lancet. 1970, 2, 166.

206 - MITCHELL (D.N.), CANNON (P.), DYER (N.I.), HINSON (K.F.W.), WILLOUGHBY (J.M.T.). Further observations on Kweim test in Crohn's disease. Lancet. 1970, 2, 496.

207 - MOLLARET H.H.). Les formes cliniques de l'infection humaine à bacille de Malassez et Vignal. Path et Biol. 1965, 13, 994.

208 - MOLLARET (H.H.). L'infection humaine à Yersinia Enterocolitica. Path. et Biol. 1966, 14, 961.

209 - MONGES (A.), LEGRE (M.), RAMPAL (M.), PRONCONI (J.L.), BOUCHER (J.). L'incidence familiale dans la maladie de Crohn et la rectocolite ulcérohémorragique. A propos de 3 observations familiales. Arch. Fr. App. Dig. 1968, 57, 514-515.

.../...

210 - MONGES (J.), CATTALORDA (J.), GASTON (M.), JOUVE (G.). Iléite oedémateuse aigüe d'allure allergique. Arch. Mal. App. Dig. 1950, 39, 183-187.

211 - MONK (M.), MENDELOFF (A.), SIEGEL (C.), LILIENFELD (A.). An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore. Gastroenterology. 1967, 53, 198.

212 - MORNET (P.). Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la maladie de Crohn. Thèse Médecine Paris Ouest n° 4 1972.

213 - MORSON (B.C.). La maladie de Crohn de l'intestin grêle. Aspects macroscopiques et microscopiques. Actual hépato-gastroentérol. 1968, 4, 1, A 59-A 65.

214 - MORSON (B.C.). Histopathology of Crohn. Regional enteritis. Crohn's disease. Skandia International Symposia 1970, P. 15 à 40.

215 - MOUCHET (A.), GUIVARCH (M.). Iléite terminale et maladie de Crohn. Rev. Prat. 1968, 18, 22, 3115-3138.

216 - NORTHFIELD (T.C.), ROBERTS (C.I.). Intraabdominal abcesses due to azathioprine for Crohn's disease. Gut. 1972, 13, 124-127.

217 - OBERHELMAN (H.A.), KOHATSU (S.), TAYLOR (K.B.), KIVEL (R.M.) Diverting ileostomy in the surgical management of Crohn's disease of the colon. Amer. J. Surg. 1968, 115, 231-240.

218 - PARAF (A.). Mécanisme d'action des adjuvents de l'immunité. Ann. Inst. Pasteur. 1970, 118, 419-441.

219 - PARENT (K.), WILSON (I.D.). Mycobacteriophage in Crohn's disease. Gut. 1971, 12, 1019-120.

220 - PARIS (J.), LAURENT (J.C.). Etudes cliniques et thérapeutiques de la maladie de Crohn. Colloque Paris-Lille. Ann. Chir. 1972, 26, 11-12, 673-675.

.../...

221 - PARTURIER-ALBOT (M.). La rectocolite ulcérohémorragique, la colite ulcéreuse. Formes cliniques. Actual. Hépato-Gastro-Entérol. 1968, 4, 106-130.

222 - PATTERSON (J.F.), NORTON (R.A.), SCHWARTZ (R.S.). Azathioprine treatment of ulcerative colitis, granulomatous colitis and regional enteritis. Amer. J. of dig. dis. 1971, 16, 4, 327-332.

223 - PENN (I.), HAGRINSON (C.G.), STARZL (T.E.) De novo malignant tumors in organ transplant recipient. Transplantation proceeding. 1971, 3, 1, 773-778.

224 - PERLMANN (P.), BROBERGER (O.). In vitro studies of ulcerative colitis. Cytotoxic action of white blood cells from patients of human fetal colon cells. J. Exp. Med 1963, 117, 717-733

225 - PERLMANN (P.), BRUNNER (K.T.). Discussion P. 356-357 in immunopathology, P.A. MIESCHER and P. GRABAR (Ed.) 1968.

226 - PESKIN (G.W.), SHROCK (P.), EVANS (R.H.). Surgical strategy in granulomatous colitis. Surg. clin. of North America. 1970, 50, 1, 65-73.

227 - PETERSEN (V.P.). Metabolic studies in clinical magnesium deficiency. Acta Med. Scand. 1963, 173, 285-298.

228 - PHEAR (D.). The relation between regional ileitis and sarcoidosis Lancet. 1958, 2, 1950-1951.

229 - PROHASKA (J.). Development and fate of experimentally induced enteritis. Gastroenterology 1967, 53, 114-122.

230 - PRYSE-DAVIES (J.). Gastroduodenal Crohn's disease. J. Clin. Path. 1964, 17, 90-94.

.../...

231 - RAPPAPORT (H.), BURGOYNE (E.H.), SMETANA (H.F.). The pathology of regional enteritis. Milit. Surg. 1951, 109, 463.

232 - REICHERT (F.L.), MATHES (M.E.). Expermiental lymphedema of the intestinal tract and its relation to regional cicatrizing enteritis Ann. Surg. 1936, 104, 601.

233 - REINHART (J.), SUCCOP (R.). Regional enteritis in pediatric patients. Psychiatric aspects. J. Child. Psychiat. 1968, 7, 252-281.

234 - RENAUD (S.), SELYE (H.). Une iléite régionale spontanée du rat. Path et Biol. 1958, 6, 1131.

235 - RHODES (J.), BAINTON (D.). Azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1970, 2, 1142.

236 - RHODES (J.), BAINTON (D.), BECK (P.), CAMPBELL (H.). Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1971, 11, 1273-127 6.

237 - RIPPEY (J.H.), SOMMERS (S.C.). Hypertrophied plasma cells in regional enteritis. Amer. J. Dig. Dis. 1967, 12, 465-467.

238 - ROWE (G.G.). Control of tenesmus and diarrhea by cholestyramine administration. Gastroenterology. 1967, 53, 1006.

239 - RUBIN (S.), LAMBIE (W.R.), CHAPMAN (J.). Regional ileitis in children. Amer. J. Dis. Child 1967, 14, 106-110.

240 - RUYTERS (L.). Pathologie de l'iléon terminal. Rev. Med. Liège 1957, 12, 581.

241 - SAMUEL (P.), SAYPOL (G.M.), MEILMAN (E.). Absorption of bile acids from large bowell in man. J. clin. Irwest. 1968, 47, 2070-2077.

.../...

242 - SANDERS (R.C.). An attempt to devise a skin test for regional enteritis. Gut. 1964, 5, 194-195.

243 - SAUER (W.G.), BROWN (P.W.), DEARING (W.H.). Experiences with the use of corticotrophin in regional enteritis. Gastroenterology. 1952, 22, 550-562.

244 - SENIOR (J.R.). Medium chaine triglycérides. University of Pennsylvania; Press. 1968, Philadelphie.

245 - SHEEHAN (R.G.), NECHELES (T.F.), LINDEMAN (R.J.), MEYER (H.J.) PATTERSON (J.F.). Regional enteritis and granulomatous colitis associated with erythrocyte glucose 6 phosphate desydrogenase deficiency. New Engl. J. Med. 1967, 277, 1124-1126.

246 - SHERLOCK (P.), BELL (B.), STEINBERG (H.), ALMY (T.P.). Familial occurence of regional enteritis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1963, 45, 413-420.

247 - SHOFIELD (P.F.). The natural history and treatment of Crohn's disease. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1965, 36, 258-279.

248 - SHOFIELD (P.F.), DEODHAR (S.D.), TURNBULL (R.B.). Immunoglobulin in non specific ulcerative disease of the colon. J. Roy. Coll. Surg. Edin. 1969, 14, 157 -160.

249 - SHORTER (R.G.), SPENCER (R.J.), HUIZENGA (K.A.). Inhibition of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative colitis and granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells using horse antihuman thymus serum. Gastroenterology. 1968, 54, 227-231.

250 - SHORTER (R.G.), CARDOZA (M.), HUIZENGA (K.A.). Further studies of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells. Gastroenterology 1969, 57, 30-35.

.../...

251 - SHORTER (R.G.), CARDOZA (M.), REMINE (S.G.). Modification of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with chronic ulcerative colitis or granulomatous colitis for allogenic colonic epithelial cells. Gastroenterology. 1970, 58, 692-698.

252 - SHORTER (R.G.), CARDOZA (M.), REMINE (S.G.). Effects of preliminary incubation of lymphocytes with serum on their cytotoxicity for colonic epithelial cells. Gastroenterology, 1970, 58, 843-850.

253 - SILTZBACH (L.E.), VIEIRA (L.O.), TOPILSKY (M.), JANOWITZ (H. D.). Is there Kweim responsiveness in Crohn's disease ? The Lancet 1971, 634-636.

254 - SJÖSTRÖM (B.). Acute terminal ileitis and its relation to Crohn's disease. Regional enteritis. Crohn's disease. Skandia International Symposia. Oct. 1970. 73-80

255 - SLANEY (G.). Hypersensitivity granulomata and the alimentary tract. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1962, 31, 249-267.

256 - SLANEY (G.). Crohn's disease. Brit. Med. J. 1968, 2, 294-298.

257 - SOBEL (E.H.), SILVERMANN (F.N.), LEE (C.M.). Chronic regional enteritis and growth retardation. Amer. J. Dis. Child. 1962, 103, 569-576.

258 - SOLTOFT (J.). Immunoglobulin containing cells in normal jejunal mucosa and in ulcerative colitis and regional enteritis. Scand. J. Gastroent. 1969, 4, 353-360.

259 - SPARBERG (M.), KIRSNER (J.). Long term corticosteroid therapy for regional enteritis. Amer. J. dig. dis. 1966, 11, 865-880.

260 - STEFANI (S.), FINK (S.). The ulcerative colitis lymphocyte : reaction to E. Coli O 14 and colon antigens. Scand .J. Gastroent. 1967, 2, 333-336.

.../...

261 - STOEBNER (R.), PATTERSON (M.). Lymphocyte skin testing in ulcerative colitis and regional enteritis (Abstract). Clin. Res. 1965 13, 31.

262 - STRUTHERS (J.E.), SINGLETON (J.W.), KERN (F.). Intestinal lactase deficiency in ulcerative colitis and regional ileitis. Ann. Intern. Med. 1965, 63, 221-228.

263 - SWAN (C.H.J.). Crohn's disease. Thèse Birmingham 1969.

264 - TAYLOR (K.), TRUELOVE (S.). Circulating antibodies to milk proteins in ulcerative colitis. Brit. Med. J. 1961, 2, 924-929.

265 - TAYLOR (K.), TRUELOVE (S.), WRIGHT (R.). Serological reactions to gluten and cow's milk proteins in gastrointestinal disease. Gastroenterology. 1964, 46, 99-108.

266 - TAYLOR (K.). Recent advances in gastroenterology (edited by J. BADENOCH and B.N. BROOKE) London 1965, P. 39.

267 - THAYER (W.), BROWN (M.), SANGREE (M.), KATZ (J.), HERSH (H.) Escherichia Coli O 14 and colon hemagglutinating antibodies in inflammation bowel diseases. Gastroenterology 1969, 57, 311-318.

268 - THAYER (W.R.). Crohn's disease. Scand J. Gastroent. 1970, suppl 6 165-185.

269 - TODD (I.P.). The surgical management of Crohn's disease affecting the large intestine. Bibliotheca gastroenterologica 1970, 9, 145-147.

270 - TOMENIUS (J.), LARRE (E.), LINDGREN (I.), BLUMENTHAL (B.), LINDEWALL (G.). Positive Frei tests in 7 casea of morbus Crohn (regional ileitis). Ann. Intern. Med. 1963, 59, 133-144.

271 - TREMOLIERES (J.), PEQUIGNOT (E.), SOUTIER (Cl.), RAUDIRAMANANA (C.). Ann. Chir. 1970, 24, 9, 555-558.

.../...

272 - TRUELOVE (S.C.), ELLIS (H.), WEBSTER (C.U.). Place of double-barreled ileostomy in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. Brit. med. J. 1965, 1, 150-154.

273 - TURINA (M.), SCHAUMAN (M.), VALDVOGEL (W.). Crohnsche Krankheit des Ösophagus. Dtsch. Med. Wschr. 1968, 93, 2097.

274 - TURK (S.L.), WATERS (M.F.R.). Cell-mediated immunity in patients with leprosy. Lancet. 1969, 2, 243-246.

275 - VACHON (A.); TETE (R.), BARTHE (J.), FAIVRE (J.). Résultats du traitement par l'Azathioprine de l'entéropathie granulomateuse de Crohn. Lyon Méd. 1973, 229, 5, 463-472.

276 - de la VAISSIERE (G.), FAVRE (M.), LOYGUE (J.). Maladie de Crohn du côlon. A propos de 40 observations. Actualités Hépato-gastroentérol. 1969, 5, B 187-B 224.

277 - VAN DER HOEDEN (R.), HEIMANN (R.), HINS (C.), HENROTIN (E.). Maladie de Crohn de l'estomac et de l'iléon terminal. Arch. Mal. App. Dig. 1968, 57, 715-724.

278 - VAN HEERDEN (J.A.), SIGLER (R.M.), LYNN (H.B.). Regional enteritis in children : surgical aspects. Mayo Clinic Proc. 1967, 42, 100-104.

279 - VAN KRUININGEN (H.J.). Granulomatous colitis of boxer dogs : comparative aspects. Gastroenterology 1967, 53, 114-122

280 - VAN PATTER (W.N.), BARGEN (J.A.), DOCKERTY (M.B.), FELDMANN (W.H.), MAYO (C.W.), WAUGH (J.M.) Regional enteritis. Gastroenterology 1954, 26, 347.

281 - VERRIER-JONES (J.), HOUSLEY (P.), ASHURST (C.), HAWKINS (F.) Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease. Gut. 1969, 10, 52-56.

.../...

282 - VILOTTE (J.), MOUCHET (A.), MARTIN (E.), BELKAID (A.), BOVET (G.). Maladie de Crohn révélée par une fistule vésicointestinale et associée à une tumeur carcinoïde du grêle. Sem. Hôp. Paris 1969, 1620-1624.

283 - VOLKHEIMER (G.), SCHULZ (F.H.), LINDEMAN (A.), BEITZ (U.). Persoption of metallic iron particles. Gut. 1969, 10, 32

284 - WALDMANN (T.A.). Protein losing enteropathy. Gastroenterology 1966, 50, 422-443.

285 - WALKER (J.G.), GREAVES (M.F.). Delayed hypersensitivity and lymphocyte transformation in Crohn's disease and proctocolitis. Gut 1969, 10, 414-415.

286 - WANG (T.K.), TOLNAI (G.), CAMPBELL (J.J.). Crohn's disease of the appendix. Canad. Med. Ass. J. 1972, 106, 3, 233-236.

287 - WARREN (J.), SOMMERS (S.). Pathology of regional enteritis and ulcerative colitis. J. Amer. Med. Ass. 1959, 154, 189-193.

288 - WEEKE (B.), BENDIXEN (G.). Serum immunoglobulins and organ specific cellular hypersensitivity in ulcerative colitis and Crohn's disease. Acta Med. Scand. 1969, 186, 87-92.

289 - WHYBROW (P.C.), KANE (F.J.), LIPTON (M.A.). Emotion and ileitis Brit. Med. J. 1968, 1, 708.

290 - WILLIAMS (W.J.). The laboratory diagnosis of Crohn's syndrome. Proc. Roy. Soc. Med. 1963, 56, 490.

291 - WILLIAMS (W.J.). A study of Crohn's syndrome using tissue extracts and the Kweim and Mantoux tests. Gut. 1965, 6, 503-505.

.../...

292 - WILLOUGHBY (J.M.T.), KUMAR (P.J.), BECKZT (J.), DAVISON (A.M.) Controled trial of azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1971, 2, 944-946.

293 - WILLOUGHBY (J.M.T.), MITCHELL (D.N.), WILSON (J.D.). Sarcoïdosis and Crohn's disease in siblings. Amer. Rev. of Resp. Dis. 1971, 104, 249-254.

294 - WINBLAD (S.), NILEHN (B.), STERNBY (N.H.). Yersinia Enterocolitica (Pasteurella X) in human enteric infections. Brit. Med. J. 1966, 2, 1363-1366.

295 - WINKELMAN (E.J.), BROWN (C.H.). Nitrogen mustard in the treatment of chronic ulcerative colitis and regional enteritis. Cleveland Clin. Quart. 1965, 32, 165-174.

296 - WINKELMAN (E.J.). Regional enteritis in adolescence. Ped. Clin. N. Amer. 1967, 14, 141-158.

297 - WINSTEIN (S.), MENIN (W.). Alterations in serum proteins in regional enteritis. Gastroenterology. 1961, 40, 518-520

298 - WRIGHT (R.), TRUELOVE (S.). Circulating antibodies to dietary proteins in ulcerative colitis. Brit. Med. J. 1965, 2, 142-144

299 - WRIGHT (R.), TRUELOVE (S.). Auto-immune reactions in ulcerative colitis. Gut. 1966, 7, 32-39.

300 - YAMASE (K.), MASUDA (K.), SHIMADA (S.), YAMADA (Y.). Regional enteritis in Japan. Int. Surg. 1967, 47, 497.

301 - ZWEIBAUM (A.). Colite ulcéreuse expérimentale immunologique. Actual. Hépato-gastr. 1968, 4, 3, 1 208-A 216

302 - ZWEIBAUM (A.), BOUHOU (E.). Iso et hétérosystèmes naturels de groupe digestif chez l'homme. Ann. Inst. PASTEUR 1970, 118, 547-561.

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

1 - LINSTROM (C.), WRAMSBY (H.), ÖSTBERG (G.). Granulomatous arthritis in Crohn's disease. Gut 1972, 13, 4, 257-259.

2 - PADILLA (A.J.), SPARBERG (M.) Regional enteritis and sarcoïdosis in one patient. A case report. Gastroenterology 1972, 63, 1, 153-160.

3 - SOLTOFT (J.), SORBERG (B.) Immunoglobulin containing cells in the small intestine during acute enteritis. Gut, 1972, 13, 7, 535-538.

4 - GELERNT (I.M.), PRESENT (D.H.), JANOWITZ (H.D.). Alterations in serum immunoglobulins after resection for ulcerative and granulomatous disease of the intestine. Gut, 1972, 13, 21-23.

5 - KNOPF (A.M.) La maladie de Crohn à localisation rectale ou colique. Problèmes diagnostiques et nosologiques à propos de 9 observations. Thèse Dijon 1973 n° 3.

6 - HIVET (M.), HARMEAU (H.). Maladie de Crohn colique avec lésions anales et périanales dominantes. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1970, 59, 7-8, 481-488.

7 - LAGACHE - (G.), PARIS (J.), DUPONT (A.). Coexistence de cancer et de maladie de Crohn. Acta chir. Belg. 1968, 67, 939-949.

8 - APFFEL (C.), PETERS (J.). Tumors and serum glycoproteins. The symbodies. Progr. exp. Tumor Res (Basel) 1969, 12, 1-54.

9 - WELLS (C.). Ulcerative colitis and Crohn's disease. Ann. Roy. Coll. Surg. 1952, 11, 195-220.

10- KLEPPING (Cl.), MARTIN (F.), DUBER (A.), VILLAND (J.). Thrombocytose avec myélémie au cours de la maladie de Crohn. Rev. Fr. Gastro-Enter. 1973, 67, 35-52.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION page 1

OBSERVATIONS PERSONNELLES page 3

CHAPITRE I : RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE page 49

CHAPITRE II : FACTEURS ETIOLOGIQUES page 67

CHAPITRE III: THEORIES PATHOGENIQUES CLASSIQUES page 77

CHAPITRE IV : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES page 89

- Phénomènes immunitaires à médiation cellulaire page 92
- Phénomènes immunitaires à médiation humorale page 103
- Commentaires page 110

CHAPITRE V : TRAITEMENT MEDICAL page 113

CHAPITRE VI : TRAITEMENT CHIRURGICAL page 145

CONCLUSIONS page 171

BIBLIOGRAPHIE pages I à XXXI

++++++++++++